C. IONESCU - TÎRGOVIŞTE

DIABETOLOGIE MODERNĂ

EDITURA TEHNICĂ

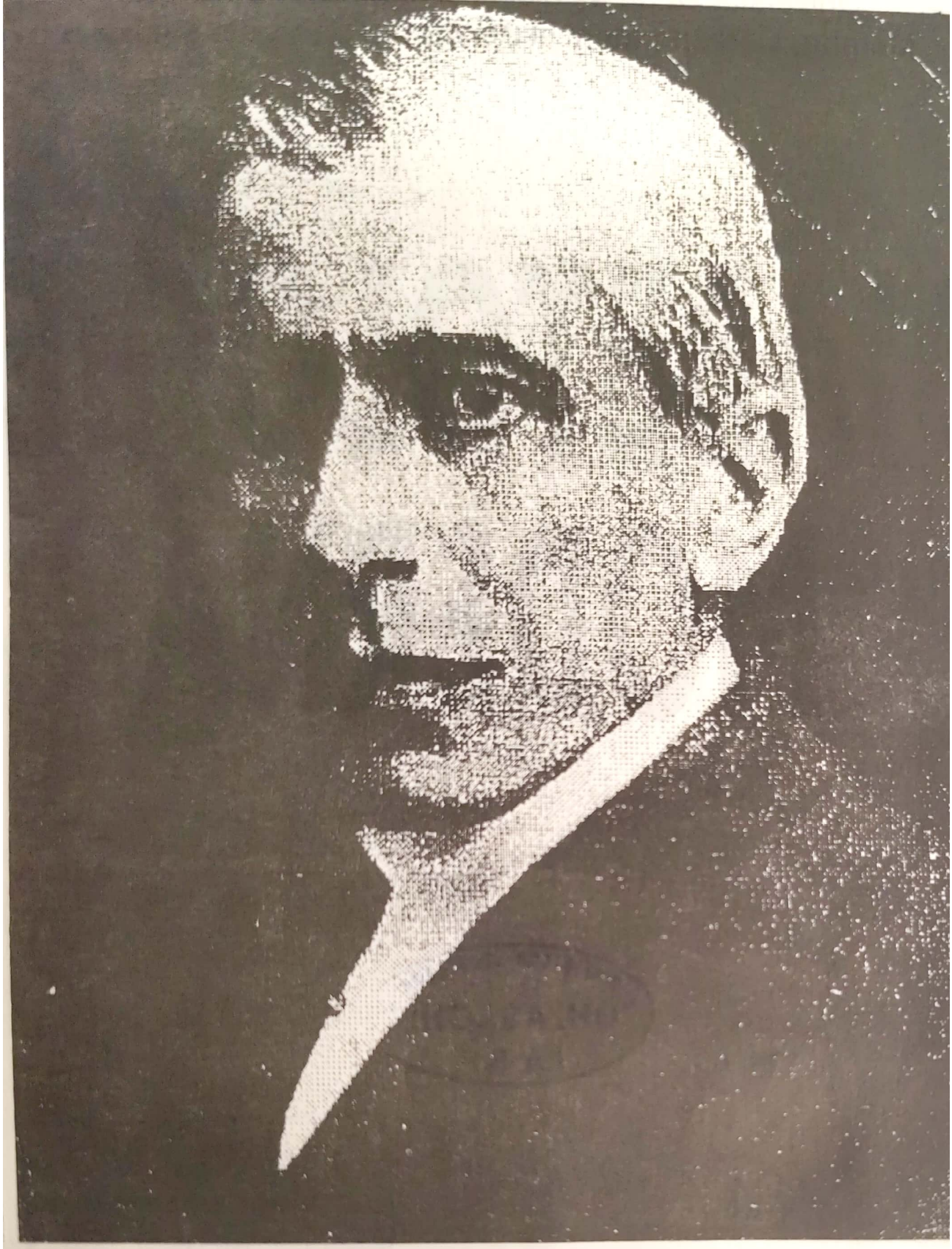
616.3
I-68

C. IONESCU-TÎRGOVIȘTE

Doctor în Medicină - Șef de Secție Insitutul de Nutriție și Boli Metabolice "N. C. Paulescu" - București,
Conferențiar Universitar Clinica de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice Universitatea de Medicină și Farmacie -București,
Membru Corespondent al Academiei de Științe Medicale

DIABETOLOGIE MODERNĂ

Scanned with OKEN Scanner



1869-1931

Scanned with OKEN Scanner

Copyright © Editura Tehnică, 1997

Adresă: Piaţa Presei Libere 1
33 Bucureşti, România
cod 71341

Editor: Dr. ing. Ioan Ganea
Tehnoredactor: Victoria Ungureanu
Editare computerizată: Mariana Gheorghiţă
Coperta: Camelia Dumitru

Bun de tipar: 12.05.1997;
C.Z. 616-1-379
ISBN: 973-31-1056-6

IMPRIMAT ÎN ROMÂNIA

Tipografia ROMTRANS - Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

PREFAŢĂ

Se împlinesc 30 de ani de când în laboratorul meu din Institutul de Endocrinologie intra timid un tânăr medic, intern nou venit în institut. De la început m-a impresionat dorinţa lui de cunoaştere şi mai ales interesul pentru un domeniu neabordat, al unor relaţii între unele zone cutanate şi secreţia glandelor endocrine, inclusiv cea pancreatică. Parcurgând lucrările publicate de el, dinre care unele apar într-o bibliografie paralelă la sfârşitul acestei lucrări, am constatat că primele sale publicaţii se referă la acest interesant domeniu, care merită a fi reluat ca obiect de cercetare. La vremea aceea aş fi dorit să-l reţin ca asistent, dar din motive independente de mine, acest lucru nu a fost posibil. Ulterior, drumurile noastre s-au intersectat în numeroase ocazii, iar sfaturile mele, cred, l-au putut ajuta atunci când a avut nevoie. În ultimele decenii am vizitat în câteva rânduri Laboratorul de Electrofiziologie de la Clinica de Diabet creat de autor împreună cu ing. S. Prună, laborator ce reprezintă un exemplu de interdisciplinaritate, fără de care nu ar fi fost posibil suportul informatic al unuia dintre cele mai ambiţioase proiecte ale diabetologiei româneşti: constituirea Grupului de lucru BlackSeaDiab. Acest proiect încearcă să coordoneze un câmp larg de activităţi ale principalelor unităţi diabetologice din cele 12 ţări riverane bazinului Mării Negre, subliniind implicaţiile socio-economice ale acestei boli cu răspândire în masă.

Ca endocrinolog m-a interesat, în mod deosebit, felul în care autorul a tratat interrelaţia dintre diabet şi sistemul neuro-endocrin. Cunoaşterea acesteia ne ajută să înţelegem atât etiopatogenia diabetului, cât şi modificările metabolismului glucidic din patologia endocrină. Nu mai puţin interesantă pentru înţelegerea acestei relaţii complexe este prezentarea modificărilor metabolismului energetic care stă la baza complicaţiilor cronice ale acestei boli. De altfel, chiar din primul capitol, autorul atrage atenţia asupra faptului că Paulescu a integrat diabetul în patologia generală, subliniind încă de atunci marea varietate a complicaţiilor cronice diabetice. Pentru acest motiv consider că este justificat punctul de vedere al autorului, şi anume acela că specializarea în această disciplină necesită o formaţie biochimică şi clinică foarte complexă, care interferă cu aproape toate specialităţile medicale.

Tratatul de faţă reprezintă o originală şi exhaustivă sinteză a celor mai recente progrese din domeniul diabetologiei, filtrate prin experienţa clinică şi de cercetare a autorului, care in ultimii 25 de ani a făcut obiectul publicării mai multor monografii şi a câtorva sute de articole apărute în cele mai prestigioase reviste de specialitate din ţară şi străinătate. O parte din titlurile acestor publicaţii pot fi găsite la sfârşitul tratatului. A rezultat în final o lucrare cuprinzătoara împărţită în mod logic în 7 părţi şi 41 de capitole, bogat ilustrate grafic cu peste 200 de figuri în marea lor majoritate originale concepute p baza datelor personale sau a datelor rezultate din studiile multicentrice europene la care a participat în ultimii 10 ani.

Constituie o contribuţie originală introducerea în problematica diabetului a unor capitole noi, ca cele care se referă la procesul de informatizare în înregistrarea şi urmărirea pacienţilor diabetici, precum şi cele care abordează implicaţiile economice, sociale şi etice

Scanned with OKEN Scanner

ale bolii, multă vreme ignorate, întrucât clinicienii s-au ocupat mai mult de aspectele legate de epidemiologia, semiologia şi terapeutica acestei boli.

Nu trebuie considerat un aspect negativ faptul că autorul a limitat bibliografia lucrării, cu unele excepţii, la articolele anilor 1996-1997. Dacă ar fi recurs la modelul bibliografiei tradiţionale, includerea numai a titlurilor din ultimele 5 decenii ar fi necesitat câteva volume separate. Această modalitate de "bibliografie selectivă", care se referă în special la publicaţiile foarte recente, conferă tratatului un caracter de mare actualitate.

Am apreciat argumentele pe care autorul le-a folosit pentru recunoaşterea priorităţii lui N.C. Paulescu în descoperirea insulinei. Intervenţiile pe care împreună cu I. Pavel le-am intreprins acum două decenii la Secretariatul Comitetului Nobel, din partea Academiei Române n-au reuşit decât o corectare parţială a nedreptăţii făcute lui Paulescu în 1923. Autorul a dedicat acestui subiect două monografii ce scot în evidenţă, într-o succesiune istorică, etapele descoperirii insulinei, în care marele nostru fiziolog a jucat cel mai important rol.

Trebuie menţionat că aceast tratat are la bază conceptul fundamental al lui Paulescu, care a susţinut pe baza datelor sale că diabetul rezultă dintr-o alterare a tuturor metabolismelor intermediare, fapt care explică şi caracterul generalizat al complicaţiilor cronice ale acestei afecţiuni. Pentru prima dată acest concept este prezentat în toată complexitatea lui, pe baza paragrafelor selectate din lucrările lui Paulescu, pe care autorul le-a introdus la începutul fiecăreia din cele şapte părţi în care este structurată această cuprinzătoare sinteză. Alegerea de către dr. C. Ionescu-Tîrgovişte a diabetului ca specialitate, făcută cu trei decenii în urmă într-un moment de răscruce al începuturilor în activitatea sa profesională, se dovedeşte a nu fi fost întâmplătoare şi nici greşită. Nu întâmplător dr. Ionescu-Tîrgovişte a lucrat în tinereţea sa ca intern la Institutul de Endocrinologie. Acest lucru i-a lărgit orizontul de cunoaştere a reglării endocrino-metabolice a proceselor biochimice, care sunt fundamentale pentru înţelegerea patologiei complexe a diabetului. Chiar dacă în multe ţări diabetul aparţine patologiei endocrino-metabolice, dezvoltarea la noi în ţară a diabetologiei ca o specialitate distinctă este justificată de problematica specifică pe care această boală o ridică medicilor practicieni din mai toate specialităţile.

În concluzie, realizarea acestui tratat constituie un moment de referinţă în istoria diabetologiei româneşti, o performanţă a dr. C. Ionescu-Tîrgovişte, care a reuşit integrarea problematicii complexe a diabetului zaharat cu toate implicaţiile lui medicale, sociale şi economice. Consider ca acestă importantă sinteză a problematicii diabetologiei realizată la sfârşit de mileniu nu trebuie să lipsească din biblioteca niciunui medic.

Prof. Ştefan Milcu
Preşedinte al Academiei de Ştiinţe Medicale
Membru al Academiei Române

Scanned with OKEN Scanner

PREFACE

It has been 30 years since a young, shy, physician working as an intern newly employed in the institute, entered my laboratory at the Institute of Endocrinology for the first time. From the outset, he impressed me with his desire to learn and with his interest in the hitherto unexplored area of the relationship between some skin zones and the secretions of some endocrine glands including those of the pancreas. After examining the list of his published works which are noted in the references section at the end of this work, I noted that his first works were related to this interesting field which deserves to be taken up again as a research topic. At that time, I would have happily employed him as a lecturer but it was not possible. Later, our paths crossed on many occasions and, I believe that my advice was of help to him when he had need of it. In the last decade, I visited the Electrophysiology laboratory at the Clinic of Diabetes created together with Eng. S. Pruna many times and I have found it to be an example of interdisciplinary cooperation without which it would have been impossible to achieve the most ambitious project ever attempted in Romanian Diabetology: the constitution of the BlackSeaDiab Working Group. This project aims at coordinating a large area of activity in the main fields of diabetology in the 12 countries of the Black Sea area thus underlining the socio-economic implications of this very widespread disease.

As an endocrinologist, I have been specially interested in the manner in which the author has handled the relationship between diabetes and the neuro-endocrine system. This knowledge helps us to understand both the aetiopathogeny and the biochemical changes encountered in fuel metabolism in diabetes as well as in various endocrine diseases. No less interesting for the understanding of this complex relationship is the presentation of the changes in fuel metabolism that are a sound basis for understanding the chronic complications of this disease. Thus, even from the first chapter, the author draws attention to the fact that Paulescu integrated diabetes into general pathology underlining even at that time, the great variety of the chronic complications of diabetes. For this reason, I believe that the author's view point, i.e. that Diabetes, Nutrition and Metabolic diseases deserves to remain a specialty, is justified by the great complexity of the knowledge necessary to practice it adequately as well as the fact that it intersects with almost all medical disciplines.

This textbook is an original synthesis of the most recent advances in diabetology filtered through the 25 years of experience the author has accumulated and has given birth to many books and several hundred articles that have appeared in the most prestigious journals in the field. Some of these works may be found at the end of this textbook. The final result is a comprehensive work that has been divided logically into 7 parts and 41 chapters, and has been richly illustrated with over 200 illustrations most of which are original works conceived on the basis of personal data or of the data from results of multicentred European studies in which he has participated in the last 10 years.

Scanned with OKEN Scanner

An original contribution made by the author in this work is the inclusion of chapters discussing new problems related to information technology in diabetes as well as the economic, ethical and social implications of this disease since clinicians have preoccupied themselves mostly with the epidemiology, clinical aspects and therapeutics of this disease.

The fact that the author has limited himself, with a few exceptions, to articles published in 1996 and 1997 should not be looked upon with disfavour. If he had followed the model of traditional bibliography, the inclusion of works published in the last five decades would have required several large volumes. This technique of selective bibliography that deals only with very recent publications confers on the textbook the quality of being very current.

I have noted the arguments used by the author to establish the recognition of N.C. Paulescu's priority in the discovery of insulin. The efforts I made together with I. Pavel two decades ago at the Secretariat of the Nobel Committee on behalf of the Romanian Academy, only partially corrected the injustice done to Paulescu in 1923. The author has dedicated two books in the past year to this problem and they have brought to light the successive historical stages leading to the discovery of insulin in which N.C. Paulescu played the most important role.

It should be stated that this textbook is based on the on the Paulescu concept, supported by his data, that states that diabetes comprises the pathology of all the intermediary metabolisms, a fact which explains the generalised character of all the chronic complications of this disorder. For the first time, this concept is presented in all its complexity on the basis of selected paragraphs from Paulescu's works introduced by the author at the beginning of each of the seven parts into which this comprehensive work is divided. The choice of diabetes as a specialty made by Dr. C. Ionescu-Tirgoviste three decades ago at a crucial point right at the beginning of his professional career, was not a chance or erroneous one. It was not by chance that Dr. Ionescu-Tirgoviste worked in the Institute of Endocrinology. There he broadened his horizons in the area of the endocrine and metabolic regulation of biochemical processes which are the basis of understanding the complex pathology of diabetes. Although in many countries, diabetes belongs to endocrine and metabolic pathology, in our country, has developed into a distinct field and this is justified by the special problems encountered by physicians in all specialties in connection with this disease.

In conclusion, this textbook comprises a performance by Dr. Ionescu-Tirgoviste which has successfully integrated the complex problem of diabetes mellitus with all its medical, social and economic implications. The reference to the latest scientific data filtered with his large personal experience, gives the book the quality of being both up to date as well as useful to the practitioner and should be made a part of every doctor's library.

Prof. Dr. Stefan Milcu
Member of the Romanian Academy

Scanned with OKEN Scanner

NOTĂ ASUPRA LUCRĂRII

Ideea de a scrie o lucrare de ansamblu asupra diabetului zaharat datează de mai multă vreme. Factori obiectivi şi subiectivi au întârziat finalizarea unui asemenea proiect. Unele capitole ale diabetologiei au fost abordate în lucrările anteriore: "*Stările hiperosmolare*" (1974); "*Echilibrul acidobazic*" (1978) şi "*Hipoglicemiile*" (1990). În Tratatul de Medicină Internă, apărut sub redacţia Prof. R. Păun, volumul "Boli de Metabolism şi Nutriţie" din 1986, în capitolul "*Particularităţi ale diabetului zaharat la tânăr*" am realizat o primă sinteză a problematicii diabetului zaharat de tip 1, care în final, a fost fragmentat şi amplasat în diferite subcapitole, nu totdeauna bine articulate între ele.

În 1996, am lucrat intensiv la redactarea capitolului "*Diabetul Zaharat*", apărut în partea a 2-a (Bolile Metabolice) a volumului II din "*Medicina Internă*", editat sub redacţia prof. L.Gherasim. Textul iniţial a fost redus pentru a corespunde spaţiului cerut de planul general al lucrării. Pentru acest motiv a trebuit să renunţ la unele capitole deja scrise, iar altele au fost prezentate numai sumar. A rezultat un material util studentului în medicină sau rezidentului din alte specialităţi medicale. Nu corespunde însă în întregime nevoilor specialistului în diabet, nutriţie şi boli metabolice. Pentru aceştia se simţea nevoia unei lucrări de ansamblu, care să fie cât mai completă şi cât mai actuală. Pentru aceasta am consultat numeroase tratate şi câteva mii de referinţe bibliografice, a căror citare ar fi ocupat un imens spaţiu tipografic. Chiar dacă aş fi dispus de acest spaţiu, referinţele bibliografice ar fi trebuit să fie selective, întrucât lucrările publicate numai în ultimii 5 ani în domeniul diabetologiei depăşeşte cu mult cifra de 15 000. Am renunţat deci la referinţele bibliografice exhaustive, cu 2 excepţii: unele dintre lucrările personale publicate în ultimii 25 de ani, care sunt redate într-o secţiune separată a lucrării (LP); câteva referinţe clasice şi unele publicaţii foarte recente (1996-1997), dedicate în special unor subiecte inexistente în monografiile publicate până în 1996, ca de exemplu "*leptina*", unele aspecte de "*genetică*", de "*etiopatogenie*" sau de "*informatică diabetologică*". Un important motiv pentru care am renunţat la bibliografia exhaustivă rezultă din constatarea că, în general, tratatele nord-americane selectează preferenţial referinţele din autorii proprii, în timp ce în tratatele europene, predomină referirile la autorii cercetărilor efectuate pe acest continent.

Deşi iniţial am intenţionat scrierea acestei lucrări în colaborare cu o serie de colegi din Bucureşti sau din ţară, o asemenea opţiune ar fi implicat 2 riscuri: întârzierea cu cel puţin 2 ani a lucrării şi lipsa omogenităţii şi a concepţiei unitare a lucrării. Cititorul atent va observa că modul în care am ordonat capitolele, precum şi spaţiul (uneori disproporţionat de mare, alteori disproporţionat de mic) acordat unora dintre capitole, corespunde conceptului paulescian: acela că diabetul zaharat este o boală metabolică în care sunt afectate deopotrivă toate metabolismele energetice, proteic, lipidic şi glucidic. Cineva va citi cu atenţie monografia "*Insulina - descoperirea medicală a secolului aparţine românului N.C. Paulescu*" (1996) sau "*The Re-Descovery of Insulin*" (1996), va constata că anticipaţiile geniale ale lui Paulescu, referitoare la etiopatogenia şi

Scanned with OKEN Scanner

fiziopatologia diabetului zaharat îşi pot găsi o reflectare strălucită în lucrările moderne. Pentru acest motiv, următoarea ediţie a acestei lucrări ar trebui intitulată "Paulescu's Diabetes Mellitus". Ar trebui astfel valorificată întreaga contribuţie românească la diabetologia modernă, proiect ce s-ar putea finaliza până la apusul acestui mileniu, dominat conceptual de descoperirea insulinei ca element fundamental în explicarea diabetului şi în progresele terapeutice ce i-au urmat. Evident, o asemenea lucrare nu poate fi decât colectivă, bine gândită, şi mai ales scrisă cu grija păstrării valoroasei moşteniri pe care Paulescu a lăsat-o în lucrările lui clasice dedicate acestui subiect.

O ultimă menţiune. În lucrarea de faţă apar pentru prima dată o serie de rezultate înregistrate la populaţia diabetică din România, ca rezultat al participării Clinicii de Diabet din Institutul N.C. Paulescu la studiile multicentrice precum: Studiul EURODIAB, privind epidemiologia şi etiopatogenia diabetului zaharat de tip 1 (coordonator - Anders Green, Danemarca) sau cel legat de prevalenţa complicaţiilor cronice şi a mortalităţii în diabetul zaharat (coordonator - John Fuller, Anglia); DIAMOND - studiu epidemiologic multicentric sau studiul EUCLID - privind rolul inhibitorilor enzimei de conversie în prevenirea nefropatiei diabetice; studiul GETREM (coordonator - Paolo Pozzilli, Italia) - privind frecvenţa şi mecanismul remisiei tranzitorii în diabetul zaharat; în fine, unele date preliminarii ale grupului de lucru BlackSeaDiab, înfiinţat la iniţiativa noastră la Stocholm, în 1995, şi a cărui suport informatic este asigurat de Harris Neigel (Anglia) şi S. Prună (România). Din păcate, nu va fi încă disponibilă analiza imunogenetică interprinsă împreună cu John Todd (Oxford, Anglia) la 200 de familii simplex din România, acţiune amplă la care au participat 10 centre din ţară. Ele vor face, cu siguranţă, parte din ediţiile viitoare ale lucrării, alături de rezultatele altor cercetări aflate în curs de finalizare.

După cum se ştie, Paulescu nu a scris nici o monografie dedicată diabetului zaharat. Urmărindu-i însă lucrările publicate, îţi poţi da seama că referirile la această boală, ordonate cu grijă, ar putea oricând completa o lucrare închegată şi mai ales originală. Cititorul unei asemenea monografii ar rămâne surprins de marea actualitate a afirmaţiilor sale, care şi-ar găsi loc în orice tratat modern de diabetologie. Întrucât îndeplinirea acestui obiectiv ar putea să mai întârzie, în monografia de faţă am adoptat următoarea atitudine: pe lângă citatele prezente în textul propriu-zis, am reprodus în spaţiile disponibile de la începutul şi sfârşitul unor capitole, pasaje din lucrările lui Paulescu care se referă la diferite aspecte ale diabetului zaharat, preluate din publicaţiile vremii şi care, parţial, au fost redate şi în lucrările din 1996, dedicate ilustrului om de ştiinţă, în acelaşi timp clinician şi cercetător de excepţie. Rog cititorul să parcurgă aceste citate cu atenţie, întrucât ele repezintă un tezaur cu care puţine ţări din lume se pot mândri. După aproape un secol, Paulescu ne oferă o şansă de a reintra în primele rânduri ale comunităţii diabetologice europene.

Autorul

Scanned with OKEN Scanner

NOTES ON THIS WORK

The idea behind writing a review work on diabetes mellitus dates back a long time. Various factors have delayed the completion of this project. Some chapters in diabetology were discussed in earlier works: such as *"Hyperosmolar States"* (1974), *"Acid-Base Balance"* and *"The Hypoglycemias"* (1990). In the volume entitled "Metabolic and Nutritional Diseases" of The Textbook of Internal Medicine edited by Prof. R. Paun, I wrote a 250 page long comprehensive synthesis of the problems encountered in type 1 diabetes in the chapter "Diabetes in the Young". Unfortunately, this material was finally broken up and placed in different subchapters which were not altogether well articulated.

In 1996, I worked intensively on the chapter "Diabetes Mellitus" which appeared in the second volume of "Internal Medicine" edited by Prof. L. Gherasim. The initial text was whittled down to meet the spatial requirements of the general outline of the work. For this reason, some chapters that had already been written had to be dropped and others were only presented summarily. The result was material that is useful to the student in medicine as well as the resident in other medical specialties. It however does not satisfy the needs of specialists in Diabetes, Nutrition and Metabolic diseases. They require a work that would be as encompassing and complete as possible. To this end, I consulted many textbooks as well as several thousand bibliographic references which would occupy an immense amount of space if cited. Even if I had this space at my disposal, bibliographic references should be selective since works of significance published in the last 5 years only, exceed 15 000. I have left out references that are more than two years old but included some of my personal work published in the last 25 years which are not widely known especially to the Romanian scientific community. Special attention has been given to some very recently published works (1996-1997), dedicated to subjects that do not exist in monographs published before 1996 such as *"Leptin"*, some aspects of *"genetics"* or of *"diabetic informatics"*.

Although I originally intended this work to be written together with some colleagues in Bucharest and in other cities, two major risks would have to be taken: a two year delay in the publication of this work as well as a lack of homogeneity and unity in conceptualisation. The careful reader will observe the way in which I have ordered the chapters, as well as the space (sometimes disproportionately large, at other times disproportionately small) accorded to some chapters. This corresponds to the Paulescu concept: diabetes mellitus is a metabolic disease in which all the energy, protein, lipid and carbohydrate metabolisms are affected. Whoever reads the works *"Insulina - descoperirea medicala a secolului apartine romanului N.C. Paulescu" (Insulin-the medical discovery of the century belongs to the Romanian N.C. Paulescu)* (1996) or *"The Re-Discovery of Insulin"* (1996) will note Paulescu's genius in his references to the aetiology and physiopathology of diabetes mellitus which remain valid even today. For this reason, the next edition of this work

Scanned with OKEN Scanner

should be entitled "Paulescu's Diabetes Mellitus". All Romanian contributions to modern diabetology should be recognised. This project could last until the end of this millennium and would be dominated by the discovery of insulin as the fundamental element in the explanation of the disease and by the therapeutic progresses which followed.

A final word. In this work, a number of results obtained from the diabetic population in Romania in consequence of the participation of the Diabetic Clinic of the Paulescu Institute in a series of multicentred studies such as the EURODIAB that is connected with the aetiology and epidemiology of type I diabetes mellitus (coordinator - Anders Green, Denmark) and that connected with the prevalence of chronic complications and the mortality of diabetes mellitus (coordinator - John Fuller, England), the DIAMOND multicentered study or the EUCLID study regarding the role of converting enzyme inhibitors in the prevention of diabetic nephropathy, the GETREM STUDY (coordinator - Paolo Pozzilli, Italy) which is related to the frequency and mechanism of transient remissions in diabetes mellitus and finally, it contains the results of some multicentred studies of the BlackSeaDiab group founded on our initiative at Stockholm in 1995 and whose informatic support is provided by Harris Nigel (England) and S. Pruna (Romania). Unfortunately, the genetic analyses on diabetes started by John Todd (Oxford, England) on 200 simplex Romanian families, which is a large project involving 10 centers, are not yet available. They will certainly be included as part of the text of a future edition of this book together with the results of other research projects in the process of finalisation.

It is known that Paulescu wrote no books on diabetes mellitus. Nonetheless, a careful analysis of his published works on this disease, could, when well ordered, constitute a very original book on diabetes. Readers of such a book would be amazed at its relevance to our time. Since such a work has not been done yet, I have decided on the following strategy in this work: I have placed relevant quotations from Paulescu's publications in the available space at the beginning and end of some chapters. I ask the reader to peruse these quotations with extra care since they are a treasure which few countries in the world can boast of. Almost one century later, Paulescu offers us a chance to take a leading position in the ranks of European diabetologic communities.

The Author

Scanned with OKEN Scanner

MULŢUMIRI

Mulţumesc aici câtorva personalităţi din domeniul diabetologiei internaţionale: George Alberti, care în 1978, cu ocazia publicării lucrării "Echilibrul acidobazic" a scris o emoţionantă prefaţă şi a depus o muncă imensă în corectarea rezumatului în limba enlgeză a lucrărilor, care i-a luat probabil, mule zile de lucru. Nici astăzi nu înţeleg cum de a găsit timpul necesar pentru o asemenea ingrată muncă. Un alt englez, Andrew Cudworth, m-a învăţat prin corespondenţa purtată, în calitatea sa de Editor şef al revistei "Diabetologia", cum trebuie scrisă o lucrare, în perioada publicării primului meu articol care a apărut în 1983 în "Diabetologia". J.Ph. Assal, din Geneva, a înţeles ca nimeni altul situaţia dificilă a cercetătorilor din estul Europei, sprijinind organizarea la Bucureşti a celui de-al doilea "Seminar Est-European de Educaţie a Diabetului", ce a avut loc în anul 1982. Mergând pe aceiaşi linie, Michael Berger din Düsseldorf, s-a aventurat în organizarea celebrului studiu de educaţie a diabetului, "Bucureşti-Düsseldorf", care a avut un impact major asupra calităţii îngrijirii diabeticilor din România. În acest domeniu, o contribuţie remarcabilă a avut-o şi Kirsten Staher-Johanson din Copenhaga, pe care am întâlnit-o prima dată în 1989, la St. Vincent, în Italia, şi care cu entuziasmul ce o caracterizează a reuşit să învingă o mare parte din inerţia diabetologiei româneşti în drumul ei către europenizare. H. Loeb din Bruxelles, s-a înrolat şi el în această interesantă aventură. De John Ward mă leagă sentimente de adâncă prietenie, înfiripată la Geneva în 1982, şi care s-a sedimentat în numeroasele noastre întâlniri din Sheffield, Bucureşti, Hakone (Japonia) şi, în special, în neuitata aventură în care, călătorind cu maşina de la Sheffield la Leipzig, am reuşit împreună "străpungerea" zidului din Berlin cu 3 ani înaintea căderii lui definitive. Prin el am pătruns în intimitatea grupului Neurodiab, unde am cunoscut şi am stabilit relaţii de strânsă colaborare cu Guido Menzinger (Roma), Peter Watkins (Londra), A. Gries şi D. Ziegler (Düsseldorf), Andrew Boulton (Manchester), Harris Neigel şi Solomon Tesfaye (Sheffield), P.K. Thomas (Londra) şi mulţi alţii. Anders Green (Odense) cu delicateţea sa perseverentă şi John Fuller (Londra) cu umorul său britanic, au acceptat participarea noastră la Studiile Eurodiab într-o perioadă în care fiecare deplasare la numeroasele reuniuni de lucru însemna o adevărată aventură. In cadrul acestora însă am stabilit cele mai trainice legaturi de colaborare şi prietenie cu diabetologi de marcă din întreaga Europă. Paolo Pozzilli (Roma), Edwin Gale şi Harry Keen (Londra), E. Zander (Karlsburg), J. Ewing (Edinbourgh), A. Marble (Boston), B. Isaksson (Göteborg), P. Brunetti, M. Porta, M. Benedetti, P. Songini m-au sprijinit în diferite situaţii cu sfaturile lor utile. De lupta pentru recunoaşterea priorităţii lui Paulescu în descoperirea insulinei mă leagă lungile discuţii purtate cu H. Lestradet (Paris), P. Lefèbvre (Liège), R. Koreç (Kosice), M. Bliss şi B. Zinmann (Toronto), L. Krall (Boston), R. Luft (Stocholm), G. Cathelineau (Paris), Ph. Home (Southampton), P. Zimmet (Sidney), S. Bajaj (Bombay), N. Bagriaciç (Istanbul) şi cu mulţi alţii.

Direct şi indirect, mulţi dintre colegii mei au contribuit la culegerea datelor clinice şi la prelucrarea lor înainte de a fi comunicate sau publicate în diferite reviste de specialitate. Ei vor fi regăsiţi în lista lucrărilor personale (LP),

Scanned with OKEN Scanner

redată într-o bibliografie separată. Profesorului I. Mincu îi datorez dezvoltarea unei capacităţi de adaptare la cele mai variate condiţii subiective şi obiective pe care diabetologia românească le-a traversat în ultimii 25 de ani. Vor ieşi în evidenţă numeroasele lucrări în care figurează numele prof. I. Mincu, care timp de 30 de ani a condus Clinica de Diabet şi în ultimii ani, Institutul de Nutriţie şi Boli Metabolice "N.C. Paulescu". Aceste lucrări acoperă o arie largă de probleme legate nu numai de diabet, dar şi de nutriţie şi alte boli metabolice. Ele reprezintă rodul unei activităţi de cercetare clinică, care a continuat tradiţia moştenită de la înaintaşii noştri. A fost o perioadă grea, dar nu lipsită de satisfacţii.

În faza finală de redactare a materialului am fost sprijinit de fiica mea, dr. Ionescu Loreta şi colegii ei, dr. Guja Cristian şi dr. Bogdan Matei, toţi recent absolvenţi, care citind prima formă a lucrării au făcut surprinzătoare sugestii ce au asigurat textului o mai mare claritate. Am înţeles cu această ocazie că o lucrare ca aceasta, pentru a fii utilă, trebuie să fie accesibilă ca înţeles tuturor medicilor şi chiar studenţilor în medicină. Dr. Lawrence Nwabudike (Nigeria) m-a ajutat în traducerea în engleză a sumarului şi a prefaţei, precum şi în introducerea bibliografiei în calculator. Domnilor Victor Kolleck şi Nicolae Geamănu le mulţumesc pentru zilele lungi de lucru, întrerupte de multe ori aproape de miezul nopţii, din teama că nu vor mai prinde mijloacele de transport pentru a ajunge acasă. Fără ajutorul domnului Eugen Bâr (Romtrans) publicarea acestei lucrări ar fi imposibilă.

Autorul

Scanned with OKEN Scanner

ACKNOWLEDGEMENTS

Gratitude here goes to several personalities in the field of international diabetology: George Alberti, who, in 1978, on the occasion of the publication of the work *"Acid-Base Balance"*, wrote a very moving foreword and expended an immense amount of energy to the proof reading of the English version of the summary of that work, which must have taken up many hours of his time. I still cannot understand how he found the time for such a thankless task. Another Englishman, Andrew Cudworth, taught me, in the course of our correspondence in his capacity as the Editor in Chief of "Diabetologia" how to write an article, this culminated in the first article I wrote for "Diabetologia" which was finally published in 1983. J.-Ph. Assal of Geneva, understood, as no one else has, the difficulties encountered by researchers in Eastern Europe and supported the organisation in Bucharest of the second "Eastern European Workshop on the Education of the Diabetic" which took place in 1982. In the same vein, Michael Berger of Düsseldorf organised the celebrated "Bucharest-Düsseldorf" study on the education of the diabetic which has had an impact on the quality of care of diabetics in Romania. In this direction, Kirsten Staehr-Johanson of Copenhagen whom I first met in St. Vincent, Italy, in 1989 also made a remarkable contribution and with her enthusiasm, succeeded in conquering the greater part of the inertia of Romanian Diabetology on its way to Europeanisation. H. Loeb of Brussels was also involved in this interesting adventure. Dr. John Ward is connected to me by deep sentiments of friendship which were founded in 1982 in Geneva and which have crystallised in many meetings in Sheffield, Bucharest and in an unforgettable adventure in which, during a journey from Sheffield to Leipzig, we successfully "breached" the wall in Berlin before its final fall three years later. Through him, I got to know the Neurodiab team intimately and I established close contacts with Guido Menzinger (Rome), Peter Watkins (London), A. Gries and D. Ziegler (Düsseldorf). Andrew Boulton (Manchester), Harris Nigel and Solomon Tesfaye (Sheffield), P.K. Thomas (London) and many others. Anders Green (Odense) with his tact and perseverance and John Fuller (London) with his British humor agreed to include us in the Eurodiab study at a time when each journey to our numerous meetings of the group was a real adventure. Paolo Pozzilli (Rome), Edwin Gale and Harry Keen (London), E. Zander (Karlsburg), J. Ewing (Edinburg), A. Marble (Boston) and B. Isaaksson (Goteborg) have supported me in different situations with their useful advice. In the fight for the recognition of Paulescu in the descovery of insulin, I am connected through long discussions with H. Lestradet (Paris), P. Lefebvre (Liege), R. Korec (Kosice), M Bliss and P. Home (Southampton), B. Zinmann (Toronto), L. Krall (Boston), R. Luft (Stockholm), G. Cathelineanu (Paris), P. Zimmet (Sidney), S. Bajaj (Bombay), N. Bagriacic (Istanbul) and many others.

Directly and indirectly, many of my colleagues have contributed through the gathering of clinical data and their preparation for publication or communication in

Scanned with OKEN Scanner

different journals. They will be found listed in the section of personal works given in a separate bibliography. I owe the development of my capability to adapt to various objective and subjective conditions presented by Romanian Diabetology in the last 25 years to Professor I. Mincu who for the last 30 years, has led the Clinic of Diabetes and in recent years The Institute of Nutrition and Metabolic Diseases "N.C. Paulescu". These works cover a large spectrum of problems connected not only to diabetes, but to nutrition and other metbolic diseases. They represent the fruit of clinical research activity which continues the tradition inherited from our predecessors. It has been a difficult time, but one not lacking in satisfaction.

In the final stage of the editing of this work, I was supported by my daughter Dr. Loreta Ionescu and her colleagues Dr. Guja Christian and Dr. Bogdan Matei, all recent graduates who, after reading the first form of the work, made surprising suggestions which gave the text greater clarity. I came to understand as a result of this, that a work like this one must be made accessible to every doctor and even to students in medicine. Dr.Lawrence C. Nwabudike (Nigeria) helped me translate the summary and the preface to this work as well as the collation and arrangement of the bibliography on computer. I am grateful to Mr. Victor Kolleck and Mr. Nicolae Geamanu for the long working days which were interrupted many times towards midnight only out of fear of missing their source of public transportation home.

Autor

Scanned with OKEN Scanner

SCURTE CONSIDERAŢII ISTORICE

1. Rădăcinile adânci ale diabetologiei româneşti

Înainte de a fi mondială, diabetologia românească este europeană; înainte de a fi europeană, ea este balcanică; înainte de a fi balcanică, ea este naţională. Unele surse istorice susţin că Hipocrate (460-377, î.Chr.) care a practicat medicina multă vreme în Grecia, avea originea getică a strămoşilor noştri despre care Herodot spunea că *"sunt cei mai viteji şi mai drepţi dintre traci"*. El a coborât din zona dunăreană către regiunea mai însorită a Mării Egee, pentru a întemia la Kos o şcoală medicală din care se revendică întreaga medicină occidentală. Curând după el, Erasistratos (304-250 î.Chr.), mergând pe linia fizicianului Straton (335-269 î.Chr.), elev al lui Aristotel (384-322 î.Chr.) va pune bazele ştiinţelor fiziologice, extinzând la acest domeniu legile fizicii. Trecând peste milenii, epoca modernă a fiziologiei va fi legată de numele lui Claude Bernard (1813-1878), iar cea a diabetolgiei moderne, de numele lui Nicolae Paulescu (1869-1931), un geto-dac, cunoscător al limbii elene şi instruit la şcoala marelui clinician francez Étienne Lancereaux (1829-1910).

2. Originile diabetologiei româneşti

Prima lucrare dedicată diabetului de către un medic român a fost scrisă în 1873 de către Cristea Buicliu, sub forma unei teze pentru obţinerea titlului de doctor al Facultăţii de Medicină din Paris: "*Notes sur quelques points de la symptomatologie de diabète*" (Thése Fac-Mèd., Paris, 1873).

În 1895, Al. N. Vitzu (1852-1903), elev al lui Cobălcescu, publică lucrarea *"Doctrina secreţiilor interne din punctul de vedere al rolului ce-l au în organism"*. În "Institutul Experimental" pe care acesta îl înfiinţează la sfârşitul secolului trecut, la Bucureşti, va executa lucrări experimentale de fiziologie şi Paulescu.

În 1909, C.I. Parhon şi M. Goldstein publică în limba franceză, în Ed. Maloine din Paris, monografia (în care este inclus un capitol amplu privind diabetul zaharat) intitulată *"Les sécretions intérnes"*. Nu este exclus ca afirmaţia din motto-ul lucrării: "Fiecare organ, fiecare ţesut, fiecare celulă posedă o secreţie internă", să fie adevărată. Descoperirea recentă a leptinei secretată de ţesutul adipos, constituie un argument solid în favoarea afirmaţiei lor.

Articole referitoare la diabet, înainte de marea descoperire făcută de Paulescu, a publicat, printre alţii, Gh. Marinescu (1864-1938), autorul celebrei lucrări "*La celule nerveuse*".

Tot în limba franceză vor fi publicate şi lucrările lui N.C. Paulescu, cel mai de seamă fiziolog din acest secol, şi autorul celei mai fascinante descoperiri medicale, care a pus bazele ştiinţifice ale biologiei moleculare: secreţia endocrină pancreatică (1921). Ea a revoluţionat tratamentul diabetului, prin punerea la punct a purificării extractului pancreatic conţinând insulina (Collip, 1922) şi dezvoltarea procedurii utilizării ei terapeutice (Banting, Best şi MacLeod, 1922).

Scanned with OKEN Scanner

Detalii asupra acestei mari descoperiri pot fi găsite în lucrările lui I.Pavel: "*The Priority of N. Paulescu in the Discovery of Insulin*" (Ed. Academiei RSR, Bucureşti, 1976) şi "*Corespondenţă în sprijinul priorităţii lui N.C. Paulescu în descoperirea insulinei*" (Ed. Academiei RSR, Bucureşti, 1986).

Continuând explorarea regiunilor adânci ale structurilor corpului uman, remarcăm contribuţia balcanicului George Palade, ajuns pe pământul fertil nord-american, la descifrarea biosintezei proteinelor, descriind ribozomii, structurile unde are loc transcrierea genetică a moleculelor proteice, inclusiv a insulinei. El a deschis astfel drumul unui alt balcanic, Katsoyanis, care reuşeşte în 1965, împreună cu alţi cercetători, sinteza în laborator a insulinei. Astfel, această zbuciumată regiune balcanică a dat naştere multor personalităţii marcante ale diabetologiei moderne. Sperăm ca sămânţa aruncată de ei să găsească teren fertil în proiectul regional-european BlackSeaDiab, care a fost iniţiat, după cum spuneam, în 1995, care încearcă să folosească tehnologia informaţională pentru a recupera decalajul creat de eclipsa care a întunecat timp de jumătate de secol regiunea europeană unde destinul ne-a obligat să vieţuim.

Debutul epocii moderne a diabetologiei româneşti poate fi identificat cu înfiinţarea în 1942, de către I. Pavel (1897-1991) a "*Centrului antidiabetic*", o mică unitate ambulatorie destinată înregistrării şi urmăririi pacienţilor diabetici, care ulterior a devenit unul dintre cele mai mari centre de diabet din Europa. Acest centru a funcţionat ulterior ca ambulator al "*Clinicii de Boli de Nutriţie şi Dietetică*" înfiinţată în 1949, şi pe care I. Pavel a condus-o până în anul 1967. El va publica în 1944, în limba franceză, monografia "*Le Diabète*" (lucrare premiată de Academia de Ştiinţe din Paris), cu ediţii în limba română publicate în 1955, 1965 şi 1974. După 1967, Centrul de Diabet se extinde, iar staţionarul denumit "*Clinica de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice*" devine unitatea centrală de cercetare şi învăţământ, care începând din 1974 va forma specialiştii în domeniu, ce în prezent lucrează în centrele judeţene de diabet.

În 1994, după ani de îndelungată trudă şi eforturi "Clinica de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice" devine 'Institutul de Nutriţie şi Boli Metabolice N.C. Paulescu", unitate diabetologică complexă cuprinzând două secţii clinice, o secţie de terapie intensivă, una pentru nefrologie şi dializă, o secţie de dietetică, precum şi două departamente exterioare: unul de oftalmologie diabetologică şi un ambulator denumit "Centrul de diagnoză şi tratament" cu o subsecţie pentru "Spitalul de o zi".

Curând după înfiinţarea Clinicii de Boli de Nutriţie şi Dietetică din Bucureşti, adică după anul 1950, elevii profesorului I.Pavel vor înfiinţa pe rând "centre antidiabetice" la Timişoara (Prof. Gh. Băcanu), Craiova (V. Sfârlează), Iaşi (Gh. Creţeanu), Cluj-Napoca (V. Gligore), Sibiu (N. Hozan), la care s-au adăugat, după 1974, altele noi, înfiinţate rând pe rând în majoritatea judeţelor ţării.

Literatura de specialitate a cunsocut o continuă dezvoltare, cuprinzând întreaga nutriţie şi întreaga patologie metabolică. Principalele lucrări referitoare la diabet (fără ca lista să fie completă) includ: "*Profilaxia şi tratamentul diabetului zaharat*" (I.Pavel, 1958), "*Diabetul zaharat*" (I.Pavel, R. Pieptea, 1965), "*Ereditatea în diabet*" (I. Pavel, R. Pieptea, 1968), "*Boli de metabolism şi nutriţie*" (I. Mincu, C. Dumitrescu, C. Pârvulescu, 1969), "*Angiopatia diabetică*" (I. Mincu,

Scanned with OKEN Scanner

S. Câmpeanu, 1973), apărută ulterior şi în limba engleză sub numele de "*Diabetic Micro and Macroangiopathy*" (1976), "*Gangrena diabetică*" (Gh. Băcanu, 1973), "*Stările hiperosmolare*" (I. Mincu, C-Ionescu-Tîrgovişte, 1974), "*Diabetul zaharat*" (I. Pavel, D. Sdrobici, R. Piptea, 1974), "*Tratat de dietetică*" (sub redacţia I. Mincu, 1974), "*Diabetul zaharat*" (I. Mincu, 1977), "*Diabetul zaharat, obezitatea, colesterolul şi ateroscleroza*" (I. Mincu, N. Hâncu, 1977), "*Echilibrul acidobazic*" (I. Mincu, C. Ionescu-Tîrgovişte, 1978), "*Medicaţia metabolică*" (Gh. Băcanu, Lucia Anghelescu, V. Şerban, 1978), "*Diabetul zaharat*" (Gh. Băcanu, 1978), "*Bolile metabolice în practica medicală*" (I. Mincu, N. Hâncu, 1981), "*Lipidologie clinică*" (I. Mincu, N. Hâncu, două volume, 1981 şi 1983), "*Diabetul zaharat*" (Gh. Băcanu, 1983 în volumul "*Clinica medicală*" sub red. C. I. Negoiţă, R. Vlaicu şi D. Dumitraşcu), "*Elemente de biochimie şi fiziologie a nutriţiei*" (I. Mincu, Aurora Popescu, C. Ionescu-Tîrgovişte, 1985), "*Tratatul de boli de metabolism şi nutriţie*" (lucrare colectivă sub redacţia R. Păun, 1986), "*Interrelaţii imunometabolice*" (D. Cheţa, 1987), "*Hipoglicemiile*" (I. Mincu, C. Ionescu-Tîrgovişte, 1990), "*Diabetul şi sarcina*" (C. Dumitrescu, Gh. Peltecu, 1991), **"Pancreasul endocrin"** (N.Horneţ,1992), "*Ion Pavel. Omul şi opera*" (R. Pieptea, 1994), "*Diabetul zaharat şi viaţa normală*" (M. Moţa, 1995), "*Progrese în diabetologie*" (V. Şerban, 1996), "*Piciorul diabeticului*" (Tudor C., 1996), "*Chirurgia piciorului diabetic*" (T. Pătraşcu, 1996),"*Diabetul zaharat*" (C.Ionescu-Tirgoviste, in Tratat de Medicina, Ed. L.Gherasim), "*Diabetul zaharat al copilului şi adolescentului*" (V. Şerban, S. Brink, Timişoara, 1996). Această ultimă lucrare merită o menţiune specială, întrucât pentru prima dată, apare în limba română un material elaborat în comun de către medici reputaţi din întreaga lume şi de cercetători sau practicieni din ţara noastră.

În 1973, V. Sfârlează organizează la Craiova o primă reuniune naţională de diabetologie, urmată, începând din 1974, de organizarea anuală a "Zilelor diabetologiei româneşti", transformate ulterior în Congrese Naţionale de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, din 1985 având şi participare internaţională. Anul acesta va avea loc la Cluj-Napoca, cea de a 23-a ediţie a acestei manifestări. Începând din anul 1974, Societatea Română de Diabet a publicat anual "Acta Diabetologica Romana", conţinând rezumatele sau lucrările în extenso prezentate la congresle anuale. Din 1992 i se adaugă "*Jurnalul Român de Diabetologie*". Periodicul internaţional al Grupului de lucru BlackSeaDiab, intitulat "*BlackSeaDiab News*", şi-a început apariţia în 1995, iar revista ***"Diabetes Management"*** co-editată la Cluj-Napoca de N. Hâncu, apare din 1996.

În 1982 este organizat cu mare succes, cu spijinul lui J.Ph. Assal (Geneva), cel de-al 2-lea "Seminar Internaţional Est-european de Educaţie a Diabetului", iar la Cluj-Napoca (N. Hâncu) şi Timişoara (V. Şerban) s-au organizat, începând din 1994, seminarii internaţionale pe diverse teme diabetologice. Ultimul seminar internaţional intitulat "Diabetul copilului şi adolescentului" a avut loc în luna aprilie 1997, cu ocazia inaugurării la Buziaş, lângă Timişoara, a fundaţiei "Cristian Şerban", un adevărat "castel" al copilului diabetic, menit să şlefuiască asperităţile acestei boli cronice asupra micuţilor suferinzi.

O cronologie a datelor esenţiale din istoricul diabetologiei este redat în Anexa 6.

Scanned with OKEN Scanner

HISTORICAL CONSIDERATIONS

1. The South-Eastern European roots of modern diabetology

Before being worldwide, Romanian diabetology is European; before being European, it is Balkan and before being Balkan, it is national. Some historical sources assert that Hipocrates (460-377 BC) who practiced medicine in Greece was of the same Getic origin as our ancestors of whom Herodotus said *"they are the most honest and courageous of the Thracians"*. Hipocrates moved down from the Danube area towards the sunnier areas of the Aegean Sea in order to build in Kos, his celebrated medical school which gave birth to the whole of modern western medicine. Soon after him, Erasistratos (304-250 BC) working in the same line as Stratton, the physicist (335-269 BC), who was Aristotle's (384-322 BC) pupil, would create the foundation for the physiological sciences thus extending the laws of physics in this field. Millennia later, the modern era of physiology would be connected to the name of Claude Bernard (1813-1878) and that of modern diabetology to the name of Nicolae Paulescu (1869-1971) who was a bridge between South-Eastern Europe and the western world which was embodied in the person of his maestro, the great French clinician Étienne Lancereaux (1829-1910).

2. The origins of Romanian Diabetology

The first work dedicated to diabetes by a Romanian physician was written in 1873 by Cristea Buicliu in the form of a thesis for the title of doctor of the faculty of medicine in Paris *"Notes sur quelques points de la symptomatologie de diabète"* (Thése Fac-Mèd., Paris, 1873).

In 1895, Al. N. Vitzu (1852-1903), one of Cobalcescu's students, published the work *"The doctrine of the internal secretions from the point of view of its role in the organism"*. At "the Experimental Institute" founded by him, in Bucharest, Paulescu himself would carry out his some physiology experiments.

In 1909, C.I. Parhon and M. Goldstein published in French, at the Maloine Publishers of Paris, the book (which contains a large chapter on diabetes mellitus) entitled *"The Internal Secretion"* It is not to be ruled out that the assertion on the motto of the work *"Each organ, each tissue and each cell has its own internal secretion."* could be true. The recent discovery of Leptin secreted by adipose tissue is a solid argument in support of their assertion. In this book, there is a large chapter on diabetes mellitus.

Articles referring to diabetes before Paulescu's great discovery were published amongst others by Gh. Marinescu (1864-1938) the author of the celebrated work *"La celule nerveuse"*.

The works of N.C. Paulescu, the most renowned physiologist of this century, would also be published in French. He was also the author of the most fascinating medical discoveries of this century, one which created the scientific basis

Scanned with OKEN Scanner

of molecular biology: the antidiabetic internal secretion of the pancreas (1921). This revolutionised the treatment of diabetes following the purification of the pancreatic secretion containing insulin (Collip 1922) and the development of the procedure for its application in therapeutics (Banting, Best and Macleod 1922).

The details of this great discovery can be found in the works of I. Pavel: *"The Priority of N. Paulescu in the Discovery of Insulin"* (1976) and *"The Correspondence in Support of N.C. Paulescu's Priority in the Discovery of Insulin"* (1986) as well as in my books: *"Insulin: The Medical Discovery of the Century belongs to the Romanian N.C.Paulescu"* [in Romanian](1996) and *"The Re-Discovery of Insulin"* (1996).

Continuing the exploration of the deeper areas of the human body, we note the contribution of the Balkan George Palade, who, after his arrival on the fertile soil of North America, described ribosomes (Palade corpuscles) the structures upon which the transcription of protein molecules, including insulin, takes place. He thus opened the way for another Balkan, Katsoyanis who succeeded in 1965 together with other researchers in synthesising insulin in the laboratory. Nonetheless, this agitated European region has made many contributions to the progress of modern diabetology. We hope that the seeds thrown by them will find fertile soil in the BlackSeaDiab regional project, initiated in 1995, which aims at the utilisation of information technology to bridge the gap created by the eclipse that darkened, for half a century, this European region in which we have been obliged by destiny to live.

The debut of the modern era of Romanian diabetology may be identified by the creation in 1942 by I. Pavel (1897-1991) of the "Anidiabetic Centre" which was a small outpatient unit dedicated to the registration and follow-up of diabetic patients and it later became one of largest antidiabetic centers in Europe. This centre later functioned as an outpatient centre for the "Nutritional Diseases and Dietetics Clinic" founded in 1949 and led by I. Pavel till 1967. He would publish in 1944 in French, monograph *"Le Diabète"* (which received a prize from the Academy of Science of Paris). The editions in Romanian language were published in 1957, 1965 and 1974. After 1967, the Antidiabetic Centre of Bucharest would expand and a specialty that would be named after the *"Clinic of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases"* was created. From 1974, it would be the place in which generations of diabetologists, who would work in different diabetes centers in the country, would be trained.

In 1994, after many years of sustained effort, under the leadership of I. Mincu, the Clinic of Diabetes would become the "Institute of Nutrition and Metabolic Diseases. N.C. Paulescu" which is a complex diabetologic unit comprising two clinical departments, an intensive care department, a nephrology and dialysis department, a dietetics department, and two external departments one for diabetic ophthalmology and an outpatients "Centre of Diagnosis and Treatment" with a section for one-day admissions.

Soon after the creation of the Clinic of Nutritional Diseases and Dietetics in Bucharest, that is, after the year 1950, professor I. Pavel's students would create

Scanned with OKEN Scanner

"antidiabetic centers" in Timisoara (Prof. Gh. Bacanu), Craiova (V. Sfarleaza), Iasi (Gh. Creteanu), Cluj-Napoca (V. Gligore), Sibiu (N. Hozan) followed, after 1974, by others created in the majority of the districts in the country.

The specialist literature experienced continued development, covering the entire nutritional and metabolic pathology. The major works on diabetes are listed (albeit inexhaustively) below: *"The Prophylaxis and Treatment of Diabetes Mellitus"* (I. Pavel, 1958), *"Diabetes Mellitus"* (I. Pavel, R. Pieptea, 1965), *"Heredity in Diabetes"* (I. Pavel, R. Pieptea, 1968), *"Nutritional and Metabolic Diseases"* (I. Mincu, C. Dumitrescu, C. Parvulescu, 1969), *"Diabetic Angiopathy"* (I. Mincu, S. Cimpeanu, 1973) which was later published in English as *"Diabetic Macro- and Microangiopathy"* (1978), *"Diabetic Gangrene"* (Gh. Bacanu, 1973), *"Hyperosmolar States"* (I. Mincu, C. Ionescu-Tirgoviste, 1974), *"Diabetes Mellitus"* (I. Pavel, D. Sdrobici, R. Pieptea, 1974), *"Textbook of Dietetics"* (Edited by I. Mincu, 1974), *Diabetes Mellitus"* (I. Mincu, 1977), *Diabetes Mellitus, obesity, cholesterol and atherosclerosis"* (I. Mincu, N. Hancu, 1977), *"Acid-Base Balance"* (I. Mincu, C. Ionescu-Tirgoviste, 1978), *"Metabolic Medication"* (Gh. Bacanu, Lucia Anghelescu, V. Serban, 1978), *"Diabetes Mellitus"* (Gh. Bacanu, 1978), *"Metabolic diseases in medical practice"* (I. Mincu, N. Hancu, 1981), *"Clinical Lipidology"*, (I. Mincu, N. Hancu, two volumes, 1981 and 1983), *"Diabetes Mellitus"* (Gh. Bacanu, 1983 in the volume *"Medical Clinics"* edited by C.I. Negoita, R. Vlaicu and D. Dumitrascu), *"Elements of the Biochemistry and Physiology of Nutrition"* (I. Mincu, Aurora Popescu, C. Ionescu-Tirgoviste, 1985), *"Textbook of Metabolic and Nutritional diseases"* (edited by R. Paun, 1986), *"Immunometabolic Interrelationships"* (D. Cheta, 1987), *"The Hypoglycemias"* (I. Mincu, C. Ionescu-Tirgoviste, 1990), *"Diabetes and Pregnancy"* (C. Dumitrescu, Gh. Peltcu, 1991), *"The Endocrine Pancreas"* (N. Hornet, 1992), *"Ion Pavel. The Man and His Work"* (R. Pieptea, 1994), *"Diabetes Mellitus and Normal Life"* (M. Mota, 1995), *"Advancess in Diabetology"* (V. Serban, 1996), *"The Diabetic Foot"* (Tudor C., 1996), *"Surgery of the Diabetic Foot"* (T. Patrascu , 1996), *"Diabetes Mellitus"* (C. Ionescu-Tirgoviste, in The Textbook of Medicine, Edited by L. Gherasim), *"Diabetes Mellitus of the Child and the Adolescent"* (V. Serban and S. Brink, Timisoara, 1996). This last work deserves special mention since, for the first time, material taken from physicians of repute from the entire world and researchers as well as practitioners from our country was used to constitute the text.

In 1973, V. Sfarleaza organised in Craiova the first national meeting of diabetology which was followed in 1974 by the organisation of the annual "Romanian Diabetology Days" which later became the National Congress of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases which, from 1985, has had international participation. This year, in Cluj-Napoca, the 23rd edition of this event will hold. Starting from 1974, the Romanian Society of Diabetes published on an annual basis, the "Acta Diabetologica Romana", containing abstracts or complete works presented at annual congresses and, from 1992, the *"The Romanian Journal of Diabetology"*. The international periodical entitled *"The BlackSeaDiab News"* begun to appear in

Scanned with OKEN Scanner

1995 and the journal *"Diabetes Management"* co-edited in Cluj-Napoca by N. Hancu, appeared in 1996.

In 1982, with the support of J.-Ph. Assal (Geneva), the second "International Eastern European Seminar of Education on Diabetes" was organised with great success and in Cluj-Napoca (N. Hancu) and Timisoara (V. Serban) have organised, from 1994, international seminars on various diabetology topics. The last international seminar was entitled "Diabetes in the Child and Adolescent" and took place in April 1977 on the occasion of the organisation in Buzias, near Timisoara of the "Cristian Serban" Foundation which is a true "castle" of the diabetic child and is aimed at smoothing the difficulties of this disease in these small sufferers.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

PARTEA ÎNTÂI
BAZELE BIOCHIMICE ȘI FIZIOLOGICE ALE DIABETOLOGIEI

Capitolul 1. **DIABETUL ȘI HOMEOSTAZIA ENERGETICĂ** 3

1.1. Introducere 3
1.2. Celula: unitatea structurală de bază 6
1.3. Metabolismul energetic 7
1.3.1. Introducere 7
1.3.2. Sursele energetice după alimentare 7
1.3.3. Sursele energetice în post 10
1.3.4. Interrelația dintre metabolisme 11

Capitolul 2. **METABOLISMELE INTERMEDIARE** 13

2.1. Proteinele 13
2.1.1. Aportul de proteine și semnificația lor biologică 13
2.1.2. Structura proteinelor 14
2.1.3. Semnificația funcțională a proteinelor 16
2.2. Glucidele 21
2.2.1. Introducere 21
2.2.2. Glucidele alimentare 21
2.2.3. Digestia și absorbția glucidelor 23
2.2.4. Rolul glucidelor în organism 26
2.2.5. Distribuția glucidelor în organism 28
2.2.6. Transportul monozaharidelor prin membranele celulare 29
2.2.7. Concentrația glucozei în diferite compartimente 31
2.2.8. Glucidele ca rezervă energetică 32
2.2.9. Căile de metabolizare ale glucozei 34
2.3. Lipidele 42
2.3.1. Introducere 42
2.3.2. Rolul lipidelor în organism 43
2.3.3. Structura lipidelor 44
2.3.4. Aportul și metabolizarea lipidelor 45
2.3.5. Formele de transport ale lipidelor 46

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 3. **INSULELE LANGERHANS** 51

3.1. Istoric 51
3.2. Structura 51
3.3. Celulele ß-pancreatice 53
3.4. Alte celule insulare 57

Capitolul 4. **INSULINA ŞI PEPTIDUL C** 59

4.1. Introducere 59
4.2. Structura insulinei 60
4.3. Sinteza insulinei 63
4.4. Gena insulinei 65
4.5. Granulele secretorii 66
4.6. Secreţia de insulină 67
4.7. Degradarea şi măsurarea clearance-ului insulinei 70
4.8. Activitatea electrică a celulelor β 71
4.9. Răspunsul celulelor beta la diferiţi stimuli 74
4.10. Tehnica de dozare a insulinei 75
4.11. Receptorul insulinic 76
4.12. Factorii fiziologici ce influenţează secreţia de insulină 79
4.13. Efectele biologice ale insulinei 80
4.14. Secreţia de insulină în diabet 84
4.15. Peptidul C 87
4.15.1. Secreţie 87
4.15.2. Funcţie 87
4.15.3. Peptidul C în diabet 88

Capitolul 5. **HORMONII DE CONTRAREGLARE** 91

5.1. Introducere 91
5.2. Glucagonul 92
5.3. Catecolaminele 95
5.4. Cortizolul 97
5.5. Hormonul de creştere 99
5.6. Somatostatinul 101

PARTEA A DOUA
DIABETUL ZAHARAT: DEFINIRE, CLASIFICARE, DIAGNOSTIC ŞI EPIDEMIOLOGIE

Capitolul 6. **DEFINIREA ŞI CLASIFICAREA DIABETULUI ZAHARAT** ... 105

6.1. Definiţie 105
6.2. Comentarii la definiţie 105

Scanned with OKEN Scanner

6.3. O propunere de reclasificare a diabetului zaharat (DZ) 106
6.4. Clasificarea și terminologia actuală a diabetului zaharat 108
6.5. Diagnosticul diabetului zaharat 112
6.6. Recomandări pentru screening-ul diabetului zaharat 117

Capitolul 7. **INVESTIGAREA TULBURĂRILOR METABOLICE** 119

7.1. Introducere 119
7.2. Glicemia à jeun 119
7.3. Testul oral de toleranță la glucoză 122
7.4. Testul oral de toleranță la glucoză prelungit 128
7.5. Testul prânzului standard 129
7.6. Testul i.v. de toleranță la glucoză 131
7.7. Tehnica modernă a testului i.v. de toleranță la glucoză 133
7.8. Testul intravenos cu tolbutamid 134
7.9. Testul la glucagon 135
7.10. Testul de toleranță la insulină 136
7.11. Insulina plasmatică 137
7.12. Determinarea peptidului C plasmatic 139
7.13. Anticorpii insulinici 140
7.14. Caracterizarea receptorilor insulinici 141
7.15. Metaboliții intermediari 143
7.16. Metode de evaluare a insulinorezistenței 145
7.17. Tehnica spectroscopiei în rezonanță magnetică nucleară (NMR-Nuclear Magnetic Resonance) 147
7.18. Tomografia în emisie de pozitroni (TEP) 148

Capitolul 8. **EPIDEMIOLOGIA DIABETULUI ZAHARAT ȘI A COMPLICAȚIILOR SALE** 149

8.1. Introducere 149
8.2. Diabetul zaharat în Registrul din București 149
8.3. Distribuția diabetului zaharat în populația generală din România 152
8.4. Epidemiologia diabetului zaharat de tip 1 153
8.5. Diabetul zaharat de tip 1 și antigenele HLA 155
8.6. Epidemiologia DZ de tip 2 157
8.7. Epidemiologia insulino-dependenței secundare 159
8.8. Epidemiologia complicațiilor cronice 160
8.9. Mortalitatea în DZ 163

PARTEA A TREIA
ETIOPATOGENIA ȘI CLINICA DIABETULUI ZAHARAT

Capitolul 9. **ETIOPATOGENIA DZ DE TIP 1** 169

Scanned with OKEN Scanner

9.1. Introducere 169
9.2. Modele de diabet la animal 170
9.3. Evoluția stadială a DZ de tip 1 171
9.4. Etape incerte în evoluția preclinică a DZ de tip 1 178
9.5. Distrucția ne-autoimună a celulelor β 182

Capitolul 10. **ETIOPATOGENIA DZ DE TIP 2** 183

10.1. Introducere 183
10.2. Alterarea metabolismului energetic în DZ de tip 2 184
10.3. Secreția de insulină în DZ de tip 2 189
10.4. Heterogenitatea tulburărilor din DZ de tip 2 192
10.5. Efectul "toxic" al hiperglicemiei 194
10.5.1. Factorii genetici în DZ de tip 2 194
10.5.2. Factorii de mediu în DZ de tip 2 196

Capitolul 11. **INTERRELAȚIA ETIOPATOGENETICĂ OBEZITATE - DZ TIP 2** 201

11.1. Introducere 201
11.2. Definirea și frecvența obezității 201
11.3. Cauzele obezității 203
11.4. Formele clinice ale obezității 205
11.5. Fiziopatologia țesutului adipos 208
11.6. Etiopatogenia obezității 214
11.7. Obezitatea ca factor de risc 219
11.8. Relația diabet-obezitate 221
11.9. Tratamentul obezității 223

Capitolul 12. **DIABETUL SECUNDAR** 225

12.1. Introducere 225
12.2. Diabetul de cauză pancreatică 226
12.3. Hemocromatoza 228
12.4. Diabetul din endocrinopatii 228
12.4.1. Sindromul Cushing 228
12.4.2. Acromegalia 229
12.4.3. Hiperprolactinemia 229
12.4.4. Feocromocitomul 229
12.4.5. Hiperaldosteronismul primar 229
12.4.6. Hipertiroidismul 230
12.4.7. Glucagonomul 230
12.4.8. Alte endocrinopatii 230
12.5. Sindroamele insulino-rezistenței extreme 231
12.6. Medicamente, agenți chimici și toxine 235

Scanned with OKEN Scanner

12.7. Sindroame genetice 236

Capitolul 13. **FORME PARTICULARE DE DIABET LA DIFERITE VÎRSTE** 237

13.1. Introducere 237
13.2. Diabetul copilului şi adolescentului 239
13.2.1. Diabetul tranzitor al noului-născut 239
13.2.2. Diabetul de tip 1 al sugarului sub 1 an 239
13.2.3. Diabetul de tip 1 al copilului preşcolar: 1-6 ani 240
13.2.4. Diabetul copilului la vârsta şcolii şi a pubertăţii: 7-14 ani 240
13.2.5. Diabetului adolescentului şi tânărului: 14-20 ani 241
13.3. Remisia tranzitorie a diabetului zaharat 241
13.4. Diabetul de tip adult al copilului (MODY) 244
13.5. Diabetul zaharat al adultului (40-60 ani) 247
13.6. Insulino-dependenţa secundară (DZ de tip 1 la adult) 247
13.7. Diabetul vârstnicului (peste 65 ani) 249
13.7.1. Introducere 249
13.7.2. Frecvenţă şi încadrare 250
13.7.3. Etiopatogenia 252
13.7.4. Forme particulare de debut şi evoluţie a bolii 253
13.7.5. Tratamentul 253
13.7.6. Spitalizările diabeticului vârstnic 255

Capitolul 14. **FORME CLINICE ALE DIABETULUI NECOMPLICAT** ..258

14.1. Introducere 258
14.2. Tipul 1 de diabet: debut şi evoluţie 259
14.3. Tipul 2 de diabet: debut şi evoluţie 261
14.4. Diabetul gestaţional 263
14.5. Diabetul instabil ("Brittle Diabetes") 264

PARTEA A PATRA
COMPLICAŢIILE CRONICE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Capitolul 15. **BAZELE FIZIOPATOLOGICE ALE COMPLICAŢIILOR CRONICE** 269

15.1. Caracterul generalizat al tulburărilor metabolice 269
15.2. Factorul genetic 270
15.3. Hiperglicemia cronică 271
15.4. Glicozilarea proteinelor 273
15.5. Activarea căii poliol 276
15.6. Stresul oxidativ sau compuşii oxidanţi 278
15.7. Modificări hemoreologice şi hemostatice 279

Scanned with OKEN Scanner

15.8. Modificări lipidice la diabetici 280
15.9. Clasificarea complicațiilor diabetului zaharat 284

Capitolul 16. **NEFROPATIA DIABETICĂ (NFD)** 285

16.1. Dimensiunea problemei - terminologie 285
16.2. Diagnosticul NFD 286
16.3. Stadiile NFD 287
16.4. Patogenie și anatomopatologie 291
16.5. Forme clinice particulare de NFD 292
16.6. Tratamentul NFD 293

Capitolul 17. **RETINOPATIA DIABETICA (RD)** 295

17.1. Frecvență 295
17.2. Patogenia RD 295
17.3. Clasificarea RD 296
17.4. Diagnostic 299
17.5. Tratamentul RD 301

Capitolul 18. **NEUROPATIA DIABETICĂ (ND)** 303

18.1. Definiție 303
18.2. Frecvența 303
18.3. Clasificare 304
18.4. Patogenia ND 305
18.5. Diagnostic 306
18.6. Formele clinice 309
18.7. Anatomopatologie 313
18.8. Tratamentul neuropatiei diabetice 315

Capitolul 19. **NEUROPATIA VEGETATIVĂ** 317

19.1. Introducere 317
19.2. Neuropatia cardiacă 317
19.3. Neuropatia vasculară 322
19.4. Tulburările de dinamică sexuală 323
19.5. Neuropatia vezicală 326
19.6. Neuropatia digestivă 327
19.7. Neuropatia pupilară 328
19.8. Denervarea glandelor sudoripare 329

Capitolul 20. **GANGRENA DIABETICĂ (GD)** 331

20.1. Importanță și frecvență 331

Scanned with OKEN Scanner

20.2. Fiziopatologie 332
20.3. Forme clinice 333
20.4. Tratamentul gangrenei diabetice 334
20.5. Prevenirea gangrenei diabetice 335
20.6. Costurile gangrenei diabetice 338

Capitolul 21. **MACROANGIOPATIA DIABETICĂ** 339

21.1. Frecvență generală 339
21.2. Macroangiopatia coronariană 340
21.3. Arteriopatia membrelor inferioare 342
21.4. Boala arterelor cerebrale 344

Capitolul 22. **MANIFESTĂRILE CUTANATE ȘI BUCO-LINGUALE ALE DIABETULUI** 345

22.1. Introducere 345
22.2. Tulburările colagenice 346
22.3. Tulburări în metabolismul local 347
22.4. Leziuni de tip neuropat 348
22.5. Reacții secundare cutanate la tratamentul antidiabetic 348
22.6. Tulburări metabolice 349
22.7. Leziunile buco-linguale 350

Capitolul 23. **MODIFICĂRILE OSTEO-ARTICULARE** 351

23.1. Introducere 351
23.2. Cheiroartropatia 352
23.3. Capsulita adezivă și sindromul umăr-mână 352
23.4. Boala Dupuytren 353
23.5. Osteoartropatia diabetică (piciorul cubic Charcot) 353
23.6. Osteopenia 354
23.7. Osteoliza piciorului 356

Capitolul 24. **AFECTAREA FICATULUI ÎN DIABET** 357

24.1. Introducere 357
24.2. Rolul ficatului în homeostazia carburanților 357
24.3. Încărcarea grasă hepatică din diabetul zaharat 359
24.4. Încărcarea glicogenică a ficatului 360
24.5. Steatonecroza diabetică 360
24.6. Sindromul Mauriac 361

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA A CINCEA
COMPLICAȚIILE ACUTE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Capitolul 25. **HETEROGENITATEA COMPLICAȚIILOR ACUTE** 365

25.1. Introducere.....365
25.2. Diagnosticul complicațiilor acute.....366

Capitolul 26. **COMA DIABETICĂ CETOACIDOTICĂ** 369

26.1. Definire, frecvență și clasificare.....369
26.2. Fiziopatologia cetoacidozei severe.....369
26.3. Tabloul clinic.....372
26.4. Diagnosticul cetoacidozei severe.....373
26.5. Tratamentul cetoacidozei severe.....374
26.6. Mortalitate.....378
26.7. Particularitățile cetoacidozei inaugurale.....379
26.8. Particularitățile cetoacidozei severe a copilului.....380

Capitolul 27. **COMA HIPEROSMOLARĂ FĂRĂ CETOACIDOZĂ**.....381

27.1. Definiție și frecvență.....381
27.2. Fiziopatologie.....381
27.3. Tabloul clinic.....383
27.4. Tabloul biochimic.....384
27.5. Tratamentul comei hiperosmolare.....384
27.6. Prognostic și mortalitate.....386

Capitolul 28. **ACIDOZA LACTICĂ** 387

28.1. Semnificația biochimică a acidului lactic.....387
28.2. Definirea acidozei lactice.....388
28.3. Clasificarea acidozelor lactice.....389
28.4. Acidoza lactică la diabetici.....390
28.5. Tabloul clinic și biologic.....391
28.6. Tratamentul acidozei lactice.....392
28.7. Prognosticul și mortalitatea.....392

Capitolul 29. **COMA HIPOGLICEMICĂ** 393

29.1. Metabolismul energetic cerebral.....393
29.1.1. Introducere.....393
29.1.2. Sursele de energie ale creierului.....394
29.1.3. Metabolismul cerebral al glucozei.....396
29.1.4. Interrelațiile metabolice cerebrale.....397

Scanned with OKEN Scanner

29.2. Frecvența comei hipoglicemice 400
29.3. Cauzele hipoglicemiilor severe 400
29.4. Diagnosticul comei hipoglicemice 401
29.5. Forme clinice atipice 402
29.6. Fiziopatologia comei hipoglicemice 403
29.7. Tratamentul hipoglicemiilor severe 403
29.8. Prognostic și mortalitate 405

PARTEA A ȘASEA
TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Capitolul 30. **OBIECTIVELE TRATAMENTULUI** 409

30.1. Introducere 409
30.2. Criteriile controlului metabolic 410
30.3. Inițierea tratamentului 411

Capitolul 31. **TRATAMENTUL DIETETIC** 411

31.1. Locul dietoterapiei în tratamentul diabetului 411
31.2. Bazele fiziologice ale dietoterapiei în DZ 414
31.3. Individualizarea dietei pacientului diabetic 418

Capitolul 32. **TRATAMENTUL INSULINIC** 421

32.1. Istoric 421
32.2. Preparatele insulinice 421
32.3. Căile și dispozitivele de administrare ale insulinei 424
32.4. Regimurile de administrare a insulinelor 425
32.5. Alte indicațiile ale insulinoterapiei 427
32.6. Educația pacienților insulino-dependenți 428
32.7. Efectele secundare ale insulino-terapiei 430
32.8. Hiperglicemiile matinale 433
32.9. Răspunsul psiho-afectiv la insulinoterapie 433
32.10. Probleme speciale ale utilizării insulinei 434

Capitolul 33. **TRATAMENTUL ORAL** 435

33.1. Preparatele sulfonilureice 435
33.2. Biguanidele 439
33.3. Acarboza 440
33.4. Fitodiabul 441
33.5. Algoritmul tratamentului DZ tip 2 441

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 34. **EFORTUL FIZIC TERAPEUTIC** 443

34.1. Introducere 443
34.2. Bazele fiziologice 444
34.3. Efortul fizic în DZ de tip 1 445
34.4. Efortul fizic în DZ de tip 2 447

Capitolul 35. **TRATAMENTE DE EXCEPȚIE ȘI PERSPECTIVE TERAPEUTICE ÎN DIABETUL ZAHARAT** 449

35.1. Transplantul de pancreas 449
35.2. Transplantul de celule β-pancreatice 449
35.3. Pancreasul artificial 450
35.4. Pancreasul bio-artificial 450
35.5. Tratamente de prevenire a DZ sau de stopare a evoluției lui 451
35.5.1. Prevenirea DZ de tip 2 451
35.5.2. Prevenția primară a DZ de tip 1 451
35.5.3. Stoparea precoce a evoluției DZ de tip 1 452

Capitolul 36. **CONDUITA TERAPEUTICĂ ÎN CONDIȚII SPECIALE** 453

36.1. Diabetul și sarcina 453
36.1.1. Introducere 453
36.1.2. Situația diabetului în momentul sarcinii 453
36.1.3. Conduita în cursul sarcinii 454
36.1.4. Complicațiile sarcinii la diabetice 456
36.2. Infecțiile și diabetul 457
36.2.1. Frecvența 457
36.2.2. Capacitatea de apărare a diabeticului 457
36.2.3. Candidozele 458
36.2.4. Infecțiile bacteriene renale sau ale căilor urinare 458
36.2.5. Infecțiile țesuturilor moi 459
36.2.6. Tuberculoza 460
36.2.7. Infecțiile iatrogene 460
36.3. Tratamentul balneoclimatic în DZ 462

Capitolul 37. **CHIRURGIA LA DIABETIC** 463

37.1. Introducere 463
37.2. Stresul operator 464
37.3. Bilanțul preoperator 464
37.4. Anestezia la diabetici 465
37.5. Conduita preoperatorie 466
37.6. Conduita intraoperatorie 467
37.7. Îngrijirea postoperatorie 468

Scanned with OKEN Scanner

37.8. Complicațiile postoperatorii posibile....469
37.9. Domenii chirurgicale noi la pacientul diabetic....470

PARTEA A ŞAPTEA
DIABETUL ŞI SOCIETATEA MODERNĂ

Capitolul 38. **PROBLEMELE PSIHO-SOCIALE ALE DIABETICULUI....473**

38.1. Introducere....473
38.2. Reacția inițială la aflarea diagnosticului....473
38.3. Consecințele psihice imediate....474
38.4. Consecințele psihice tardive....475
38.5. Diabetul ca boală a familiei....475
38.6. Diabetul ca o boală a societății....476
38.7. Răsunetul psihosocial al complicațiilor cronice....478
38.8. Aderența pacientului la programul de tratament....479
38.9. Impactul biologic al intervențiilor educaționale și psihologice....479
38.10.Indicatorii privind calitatea vieții pacientului diabetic....480

Capitolul 39. **COSTURILE ECONOMICE ȘI SOCIALE ALE DIABETULUI....481**

39.1. Introducere....481
39.2. Implicațiile sociale ale diabetului....482
39.3. Permisul de conducere auto....483
39.4. Activitatea profesională....484
39.5. Scutirea de impozit....484
39.6. Asigurările sociale....484
39.7. Organizațiile neguvernamentale....484

Capitolul 40. **INFORMATICA DIABETOLOGICĂ....485**

40.1. Societatea informațională....485
40.2. Domeniile de aplicare medicală....485
40.3. Condițiile esențiale ale informatizării diabetului....487
40.4. Asistența terapeutică diabetologică informatizată....488
40.5. Supermagistrala informațională europeană....489
40.6. Good European Health Record (GEHR)....490
40.7. Revistele electronice....491
40.8. Rețeaua Regional Europeană BlackSeaDiab....491

Capitolul 41. **PROBLEME DE ETICA DIABETOLOGICĂ....499**

41.1. Introducere....499

Scanned with OKEN Scanner

41.2. Diabetul și sfatul genetic 499
41.3. Responsabilitatea echipei de ingrijire 500
41.4. Confidențialitatea rezultatelor 500
41.5. Comitetul de etica 500
41.6. Relațiile personale 501
41.7. Probleme legate de publicarea rezultatelor 501
41.8. Relația dintre generații 502
41.9. Relația maestru-discipol 502
41.10. Între verticalitate și toleranță 503
41.11. Frauda științifică 504

INDEX 505

BIBLIOGRAFIE 511

LUCRĂRI PERSONALE (LP) 528

ANEXE

Anexa 1. **Compoziția alimentelor** 537
Anexa 2. **Clasificarea diabetului zaharat (DZ)** 543
Anexa 3. **Tattersal Pathophysiology and epidemiology of diabetes in "*Diabetic neuropathy*" ed. A. Boulton, Manchester, 1997** 551
Anexa 4. **Unitățile de măsură internaționale pentru valorile biochimice** 553
Anexa 5. **Greutatea ideală în funcție de înălțime și vârstă** 554
Anexa 6. **Rațiile alimentare recomandabile în funcție de vârstă și sex** 556
Anexa 7. **Recomandări pentru conducătorii auto** 557
Anexa 8. **Cronologie diabetologică** 557

Scanned with OKEN Scanner

CONTENTS

FIRST PART
THE BIOCHEMICAL AND PHYSIOLOGICAL BASIS OF DIABETOLOGY

Chapter 1. **DIABETES AND HOMEOSTASIS** 3

1.1. Introduction 3
1.2. The Cell 6
1.3. Energy Metabolism 7
1.3.1. Introduction 7
1.3.2. Fuels in the Fed State 7
1.3.3. Fuels in Starvation 10
1.3.4. Interrelationship Between the Metabolisms 11

Chapter 2. **INTERMEDIARY METABOLISMS** 13

2.1. Proteins 13
2.1.1. Protein Intake and its Biological Significance 13
2.1.2. Structure of Proteins 14
2.1.3. Functional Significance of Proteins 16
2.2. Carbohydrates 21
2.2.1. Introduction 21
2.2.2. Carbohydrates in Food 21
2.2.3. Digestion and Absorption of Carbohydrates 23
2.2.4. Role of Carbohydrates in the Body 26
2.2.5. Distribution of Carbohydrates in the Body 28
2.2.6. Transportation of Monosaccharides through the Cell Membrane 29
2.2.7. Concentration of Glucose in Different Compartments 31
2.2.8. Energy in Carbohydrate Stores 32
2.2.9. Glucose Metabolic Pathways 34
2.3. Lipids 42
2.3.1. Introduction 42
2.3.2. Role of Lipids in the Body 43
2.3.3. Structure of Lipids 44
2.3.4. Intake and Metabolism of Lipids 45
2.3.5. Transportation of Lipids 46

Scanned with OKEN Scanner

Chapter 3. **THE ISLETS OF LANGERHANS** 51

3.1. History 51
3.2. Structure 51
3.3. The Pancreatic ß-Cells 53
3.4. Other Islet Cells 57

Chapter 4. **INSULIN AND C-PEPTIDE** 59

4.1. Introduction 59
4.2. Structure of Insulin 60
4.3. Synthesis of Insulin 63
4.4. The Insulin Gene 65
4.5. Secretory Granules 66
4.6. Insulin Secretion 67
4.7. Degradation of Insulin and Measurement of Insulin Clearance 70
4.8. Electrical Activity of the ß-cells 71
4.9. Beta Cell Response to Different Stimuli 74
4.10. The Technique of Insulin Assay 75
4.11. Insulin Receptors 76
4.12. Physiological Factors Influencing Insulin Secretion 79
4.13. Biological Effects of Insulin 80
4.14. Insulin Secretion in Diabetes 84
4.15. C-Peptide 87
4.15.1. Secretion 87
4.15.2. Function 87
4.15.3. C-Peptide in Diabetes 88

Chapter 5. **COUNTERREGULATORY HORMONES** 91

5.1. Introduction 91
5.2. Glucagon 92
5.3. Cathecolamines 95
5.4. Cortisone 97
5.5. Growth Hormone 99
5.6. Somatostatin 101

PART TWO
DIABETES MELLITUS: DEFINITION, CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND EPIDEMIOLOGY

Chapter 6. **DEFINITION AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS** 105

Scanned with OKEN Scanner

6.1. Definition 105
6.2. Comments on Definition 105
6.3. A Proposal for the Reclassification of Diabetes Mellitus 106
6.4. Current Classification and Terminology of Diabetes Mellitus 108
6.5. Diagnosis of Diabetes Mellitus 112
6.6. Recommendations for the Screening of Diabetes Mellitus 117

Chapter 7. **THE INVESTIGATION OF METABOLIC DISTURBANCES** 119

7.1. Introduction 119
7.2. Fasting Blood Glucose Levels 119
7.3. Oral Glucose Tolerance Test 122
7.4. Prolonged Oral Glucose Tolerance Test 128
7.5. Standard Meal Test 129
7.6. Intravenous Glucose Tolerance Test 131
7.7. Modern Methods of Achieving the I.V. Glucose Tolerance Test 133
7.8. Intravenous Tolbutamide Test 134
7.9. Glucagon Test 135
7.10. Test of Tolerance to Insulin 136
7.11. Plasma Insulin 137
7.12. Plasma C-Peptide Assay 139
7.13. Insulin Antibodies 140
7.14. The Characteristics of Insulin Receptors 141
7.15. Intermediate Metabolism 143
7.16. Methods of Assessing Insulin Resistance 145
7.17. The Technique of Spectroscopy in Nuclear Magnetic Resonance Imaging 147
7.18. Positron Emission Tomography 148

Chapter 8. **THE EPIDEMIOLOGY OF DIABETES MELLITUS AND ITS COMPLICATIONS** 149

8.1. Introduction 149
8.2. Diabetes Mellitus in the Bucharest Register 149
8.3. The Distribution of Diabetes Mellitus in the Romanian Population 152
8.4. Epidemiology of Type 1 Diabetes Mellitus 153
8.5. Type 1 Diabetes Mellitus and the HLA antigens 155
8.6. Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus 157
8.7. Epidemiology of Secondary Insulin Dependence 159
8.8. Epidemiology of Chronic Complications 160
8.9. Mortality of Diabetes Mellitus 163

Scanned with OKEN Scanner

PART THREE

AETIOPATHOGENESIS AND CLINICAL ASPECTS OF DIABETES MELLITUS

Chapter 9. **THE AETIOPATHOGENESIS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS** 169

9.1. Introduction 169
9.2. Models of Animal Diabetes 171
9.3. Evolution and Staging of Type 1 Diabetes Mellitus 172
9.4. The Preclinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus 178
9.5. Non-Autoimmune Destruction of ß-Cells 182

Chapter 10. **AETIOPATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS** 183

10.1. Introduction 183
10.2. Changes in Energy Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus 184
10.3. Insulin Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus 189
10.4. Heterogeneity of the Derangements in Type 2 Diabetes Mellitus 192
10.5. "Glucose toxicity" Theory and Type 2 Diabetes Mellitus 194
10.5.1. Genetic Factors in Type 2 Diabetes Mellitus 194
10.5.2. Environmental Factors in Type 2 Diabetes Mellitus 169

Chapter 11. **AETIOPATHOGENIC RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS** 201

11.1. Introduction 201
11.2. Definition and Frequency of Obesity 201
11.3. Causes of Obesity 203
11.4. Clinical Forms of Obesity 205
11.5. Physiopathology of Adipose Tissue 208
11.6. Aetiopathogeny of Obesity 214
11.7. Obesity as a Risk Factor 219
11.8. The Relationship Between Obesity and Diabetes 221
11.9. Treatment of Obesity 223

Chapter 12. **SECONDARY DIABETES** 225

12.1. Introduction 225
12.2. Diabetes of Pancreatic Origin 226
12.3. Haemochromatosis 228
12.4. Diabetes Resulting From Endocrionpathies 228

Scanned with OKEN Scanner

12.4.1. Cushing's Syndrome 228
12.4.2. Acromegaly 229
12.4.3. Hyperprolactinemia 229
12.4.4. Phaeochromocytoma 229
12.4.5. Primary Hyperaldosteronism 229
12.4.6. Hyperthyroidism 230
12.4.7. Glucagonoma 230
12.4.8. Other Endocrinopathies 230
12.5. The Syndromes of Extreme Insulinresistance 231
12.6. Drugs, Toxins and Chemical Agents 235
12.7. Genetic Syndromes 236

Chapter 13. **SPECIFIC FORMS OF DIABETES AT DIFFERENT AGES** 237

13.3. Introduction 237
13.2. Diabetes in Children and Adults 239
13.2.1. Transient Diabetes of the New Born 239
13.2.2. Type 1 Diabetes in Babies Below 1 Year 239
13.2.3. Type 1 Diabetes in Pre-school Children: Aged 1-6 years 240
13.2.4. Diabetes of the Child of School Age and of Puberty: 7-14 years 240
13.2.5. Diabetes of the Adolescent and Youth: 14-20 years 241
13.3. Transient Remissions in Diabetes Mellitus 241
13.4. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) 244
13.5. Diabetes Mellitus of the Adult (40-60 years) 247
13.6. Secondary Insulin-Dependence (Type 1 DM in the Adult) 247
13.7. Diabetes in the Elderly (over 65 years) 249
13.7.1. Introduction 249
13.7.2. Frequency and Classification 250
13.7.3. Aetiopathogenesis 252
13.7.4. Special Forms of Onset and Course of the Disease 253
13.7.5. Treatment 253
13.7.6. Hospitalisation of the Elderly Diabetic 255

Chapter 14. **CLINICAL FORMS OF UNCOMPLICATED DIABETES** ..258

14.1. Introduction 258
14.2. Type 1 Diabetes: Onset and Course 259
14.3. Type 2 Diabetes: Onset and Course 261
14.4. Gestational Diabetes 263
14.5. Unstable Diabetes ("Brittle Diabetes") 264

Scanned with OKEN Scanner

PART FOUR

CHRONIC COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS

Chapter 15. **PHYSIOPATHOLOGIC BASIS OF CHRONIC COMPLICATIONS** 269

15.1. Generalised Metabolic Derangements in Diabetes Mellitus 269
15.2. Genetic Factors 270
15.3. Chronic Hyperglycaemia 271
15.4. Protein Glycosylation 273
15.5. Activation of the Polyol Pathways 276
15.6. The Oxidative Stress Theory 278
15.7. Hemorrheologic and Hemostatic Changes 279
15.8. Lipid Changes in Diabetes 280
15.9. Classification of the Complications of Diabetes Mellitus 284

Chapter 16. **DIABETIC NEPHROPATHY** 267

16.1. Magnitude of the Problem - Terminology 267
16.2. Diagnosis of Diabetic Nephropathy 268
16.3. Staging of Diabetic Nephropathy 269
16.4. Pathogenesis and Pathologic Anatomy 291
16.5. Special Clinical Forms of Diabetic Nephropathy 292
16.6. Treatment of Diabetic Nephropathy 293

Chapter 17. **DIABETIC RETINOPATHY** 295

17.1. Frequency 295
17.2. Pathogenesis of Diabetic Retinopathy 295
17.3. Classification of Diabetic Retinopathy 296
17.4. Diagnosis 299
17.5. Treatment of Diabetic Retinopathy 301

Chapter 18. **DIABETIC NEUROPATHY** 303

18.1. Definition 303
18.2. Frequency 303
18.3. Classification 304
18.4. Pathogenesis 305
18.5. Diagnosis 306
18.6. Clinical Manifestations 309
18.7. Pathologic Anatomy 313

Scanned with OKEN Scanner

18.8. Treatment of Diabetic Neuropathy 315

Chapter 19. **AUTONOMIC NEUROPATHY** 317

19.1. Introduction 317
19.2. Cardiac Neuropathy 317
19.3. Vascular Neuropathy 322
19.4. Disorders of Sexual Function 323
19.5. Urinary Bladder Neuropathy 326
19.6. Digestive Neuropathy 327
19.7. Pupillary Neuropathy 328
19.8. Denervation of the Sweat Glands 329

Chapter 20. **DIABETIC GANGRENE** 331

20.1. Importance and Frequency 331
20.2. Physiopathology 332
20.3. Clinical Manifestations 333
20.4. Treatment of Diabetic Gangrene 334
20.5. Prevention of Diabetic Gangrene 336
20.6. Costs of Diabetic Gangrene 338

Chapter 21. **DIABETIC MACROANGIOPATHY** 339

21.1.General Frequency 339
21.2. Cnary Macroangiopathy 340
21.3. Arterathy of the Lower Limbs 342
21.4. Diseases the Cerebral Arteries 344

Chapter 22. **CUTANEOUS AND ORAL MANIFESTATIONS OF DIABETES MELLITUS** 345

22.1. Introduction 345
22.2. Collagen Disorders 346
22.3. Disorders in Local Metabolism 347
22.4. Neuropathic Disorders 348
22.5. Cutaneous Reactions to Antidiabetic Treatment 348
22.6. Metabolic Disturbances 349
22.7. Oral Lesions 350

Scanned with OKEN Scanner

Chapter 23. **BONE AND JOINT MANIFESTATIONS** 351

23.1. Introduction 351
23.2. Arthropathy of the Hand 352
23.3. Adhesive Capsulitis and the Hand-Shoulder Syndrome 352
23.4. Dupytren's Contracture 353
23.5. Diabetic Osteoarthropathy (Charcot's Foot) 353
23.6. Osteopenia 354
23.7. Osteolysis of the Foot 356

Chapter 24. **LIVER DISORDERS IN DIABETES** 357

24.1. Introduction 357
24.2. The Role of the Liver in the Homeostasis Carbohydrates 357
24.3. Fatty Infiltration of the Liver in Diabetes Mellitus 359
24.4. Glycogen Storage in the Liver 360
24.5. Diabetic Fatty Infiltration 360
24.6. Mauriac Syndrome 361

PART FIVE
THE ACUTE COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS

Chapter 25. **THE HETEROGENEITY OF ACUTE COMPLICATIONS** 363

25.1. Introductions 363
25.2. Diagnosis of Acute Complications 366

Chapter 26. **KETOTIC DIABETIC COMA** 369

26.1. Definition, Frequency and Classification 369
26.2. Physiopathology of Severe Ketoacidosis 369
26.3. Clinical Features 372
26.4. Severe Ketoacidosis 373
26.5. Treatment of Severe Ketoacidosis 374
26.6. Mortality 378
26.7. Specific Aspects of Inaugural Ketoacidosis 379
26.8. Specific Aspects of Severe Ketoacidosis in Children 380

Chapter 27. **HYPEROSMOLAR COMA WITHOUT KETOACIDOSIS** 381

27.1. Definition and Frequency 381
27.2. Physiopathology 381

Scanned with OKEN Scanner

27.3. Clinical Features 383
27.4. Biochemical Features 384
27.5. Treatment of Hyperosmolar Coma 384
27.6. Prognosis and Mortality 386

Chapter 28. **LACTIC ACIDOSIS** 387

28.1. The Biochemical Significance of Lactic Acid Production 387
28.2. Definition of Lactic Acidosis 388
28.3. Classification of Lactic Acidosis 389
28.4. Lactic Acidosis in Diabetics 390
28.5. Clinic and Biochemistry of Lactic Acidosis 391
28.6. Treatment of Lactic Acidosis 392
28.7. Prognosis and Mortality 392

Chapter 29. **HYPOGLYCAEMIC COMA** 393

29.1. Cerebral Energy Metabolism 393
29.1.1. Introduction 393
29.1.2. Sources of Energy of the Brain 394
29.1.3. Cerebral Glucose Metabolism 396
29.1.4. The Interrelationship of Cerebral Metabolisms 397
29.2. Frequency of Hypoglycaemic Coma 400
29.3. Causes of Severe Hypoglycaemic Coma 400
29.4. Diagnosis of Hypoglycaemic Coma 401
29.5. Atypical Clinical Forms 402
29.6. Physiopatholgy of Hypoglycaemic Coma 403
29.7. Treatment of Severe Hypoglycaemia 403
29.8. Prognosis and Mortality 405

PART SIX
THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

Chapter 30. **THE OBJECTIVES OF TREATMENT** 409

30.1. Introduction 409
30.2. The Criteria For Metabolic Control 410
30.3. The Initiation of Treatment 411

Chapter 31. **DIETARY TREATMENT** 413

31.1. The Place of Dietary Therapy in the Treatment of Diabetes Mellitus 413

Scanned with OKEN Scanner

31.2. The Physiologic Basis of Dietary Therapy in Diabetes Mellitus 414
31.3. Individualisation of the Diet in Diabetic Patients 418

Chapter 32. **INSULIN TREATMENT** 421

32.1. History 421
32.2. Insulin Preparations 421
32.3. Methods and Devices for the Administration of Insulin 424
32.4. Insulin Regimens 425
32.5. Other Indications of Insulin Therapy 427
32.6. Education of Insulin Dependent Patients 428
32.7. Side Effects of Insulin Therapy 430
32.8. Morning Hyperglycaemia 433
32.9. The Psychological Response to Insulin Therapy 433
32.10. Special Problems of Insulin Therapy 434

Chapter 33. **ORAL THERAPY** 435

33.1. Sulphonamide Preparations 435
33.2. Biguanides 439
33.3. Acarbosis 440
33.4. Fitodiab 441
33.5. Treatment Schedule in Type 2 Diabetes Mellitus 441

Chapter 34. **THERAPEUTIC PHYSICAL EXERCISE** 443

34.1. Introduction 443
34.2. Physiologic Basis 444
34.3. Physical Exercise in Type 1 Diabetes Mellitus 445
34.4. Physical Exercise in Type 2 Diabetes Mellitus 447

Chapter 35. **EXCEPTIONAL TREATMENT AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES IN DIABETES MELLITUS** 449

35.1. Pancreatic Transplantation 449
35.2. Transplantation of the β-Pancreatic cells 449
35.3. The Artificial Pancreas 450
35.4. The Bio-Artificial Pancreas 450
35.5. Prevention of Diabetes Mellitus or the Arrest of its Progression 451
35.5.1. The Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus 451
35.5.2. Primary Prevention of Type 1 Diabetes Mellitus 451
35.5.3. Arrest of the Course of Type 1 Diabetes Mellitus 452

Scanned with OKEN Scanner

Chapter 36. **THERAPEUTIC APPROACH IN SPECIAL CONDITIONS** 453

36.1. Diabetes and Pregnancy 453
36.1.1. Introduction 453
36.1.2. Status of Diabetes in Pregnancy 454
36.1.3. Approach During Pregnancy 456
36.1.4. Complications of pregnancy in diabetic women 457
36.2. Infections in Diabetes 457
36.2.1. Frequency 457
36.2.2. Defensive Capacity of the Diabetic Patient 458
36.2.3. Candidosis 458
36.2.4. Bacterial Infections of the Kidney and Urinary Tracts 459
36.2.5. Soft Tissue Infections 460
36.2.6. Tuberculosis 460
36.2.7. Iatrogenic Infections 462
36.3. Balneoclimatic Treatment of Diabetes Mellitus 463

Chapter 37. **SURGERY IN DIABETES** 463

37.1. Introduction 463
37.2. Stress of Surgery 464
37.3. Preoperative Assessment 464
37.4. Anaesthesia in Diabetics 465
37.5. Preoperative Approach 466
37.6. Intraoperative Approach 467
37.7. Postoperative Care 468
37.8. Possible Postoperative Complications 469
37.9. New surgical procedures in diabetes 470

PART SEVEN
DIABETES AND THE MODERN SOCIETY

Chapter 38. **PSYCHOSOCIAL PROBLEMS OF DIABETES** 473

38.1. Introduction 473
38.2. Initial Reaction Following the Diagnosis of Diabetes 473
38.3. Immediate Psychological Impact 474
38.4. Delayed Psychological Impact 475
38.5. Diabetes as a Family Disease 475
38.6. Diabetes as a Social Disease 476
38.7. Psychosocial Effects of Chronic Complications 478
38.8. Compliance of the Patient to the Treatment Programme 479

Scanned with OKEN Scanner

38.9. Biologic Impact of Educational and Psychological Measures 479
38.10. Indicators of the Quality of Life of the Diabetic Patient 480

Chapter 39. **THE ECONOMIC AND SOCIAL COSTS OF DIABETES** 481

39.1. Introduction 481
39.2. Social Implications of Diabetes Mellitus 482
39.3. The Driving License 483
39.4. Professional Life 484
39.5. Tax Exemptions 484
39.6. Social Security 484
39.7. Non Governmental Organisations 484

Chapter 40. **DIABETIC INFORMATION TECHNOLOGY** 485

40.1. The Informational Society 485
40.2. Fields of Medical Application 485
40.3. Essential Conditions of Diabetic Information Technology 487
40.4. Informatising Diabetologic Treatment 488
40.5. European Information Superhighway 489
40.6. Good European Health Record (GEHR) 490
40.7. Electronic Journals 491
40.8. BlackSeaDiab European Regional Network 491

Chapter 41. **THE ETHICAL PROBLEMS OF DIABETES** 499

41.1. Introduction 499
41.2. Diabetes and Genetic Advice 499
41.3. Responsibilities of the Health Care Team 500
41.4. Confidentiality of Results 500
41.5. The Ethics Committee 500
41.6. Interpersonal Relations 501
41.7. Problems related to the Publication of Results 501
41.8. Relationship Between the Generations 502
41.9. The Master-Disciple Relationship 502
41.10. On Principle and Compromise 503
41.11. Scientific Fraud 504

Scanned with OKEN Scanner

INDEX 505

GENERAL BIBLIOGRAPHY 511

PERSONAL WORKS (LP) 528

APPENDICES

1. Composition of food 537
2. Classification of diabetes mellitus 543
3. Pathophyologie and epidemiology of diabetes 551
4. Standardised international units 553
5. Recommanded weight in terms of heiht and age 554
6. Recommended food intake 556
7. Recommendations of diabetic drivers 557
8. Diabetological cronology 557

Scanned with OKEN Scanner

Motto:
"Diabetul presupune o tulburare metabolică generalizată care afectează fiecare celulă a corpului uman"

Scanned with OKEN Scanner

PRIMA PARTE

BAZELE BIOCHIMICE ŞI FIZIOLOGICE ALE DIABETOLOGIEI

Capitolul 1. DIABETUL ŞI HOMEOSTAZIA ENERGETICĂ
Capitolul 2. METABOLISMELE INTERMEDIARE
Capitolul 3. INSULELE LANGERHANS
Capitolul 4. INSULINA ŞI PEPTIDUL C
Capitolul 5. HORMONII DE CONTRAREGLARE

Prolog la lucrarea: "*Insulina, descoperirea medicală a secolului aparţine românului N.C. Paulescu*"

C.Ionescu-Tîrgovişte, Ed. Geneze, Bucureşti, 1996

"În istoria modernă a diabetologiei, îndelung discutată de numeroşi autori, putem recunoaşte patru perioade distincte:

Prima poate fi considerată ca "*etapa fiziologică*", marcată de personalitatea lui **Claude Bernard** (1813-1878), în care accentul s-a pus pe descifrarea mecanismelor fiziologice care guvernează metabolismele intermediare, în special a celui glucidic. Până în 1921, de exemplu, Macleod (unul dintre cei doi premiaţi Nobel "pentru descoperirea insulinei" din 1923) nu s-a putut desprinde de conceptul pur "fiziologist" asupra diabetului, imprimat de Cl. Bernard şi care plasa în centrul atenţiei rolul ficatului şi al sistemului nervos.

A două etapă a fost aceea a stabilirii relaţiei dintre diabet şi pancreas. Istoriografia diabetologică înscrie ca un prim moment al acestei etape, descrierea de către **Langerhans** (1847-1888) a "insulelor" pancreatice alcătuite din celule diferite de ţesutul acinar, fară însă a sugera în vreun fel semnificaţia lor. Meritul stabilirii, chiar numai ipotetice, a acestei relaţii aparţine în special cercetătorilor francezi, Laguesse, din Lyon, şi Hédon, din Montpellier. Totuşi, cea mai importantă contribuţie în această etapă a avut-o ilustrul clinician şi anatomopatolog francez **Etiènne Lancereaux** (1829-1910). El este primul care introduce noţiunea de "*Diabet pancreatic*", merit care va fi greşit atribuit lui von Mering şi Minkovski, care un deceniu după Lancereaux, demonstrează experimental şi în adevăr, de o manieră spectaculară, valabilitatea relaţiei diabet-pancreas, susţinută nu numai de Lancereaux şi Paulescu, dar şi de alţi autori, chiar dacă nu cu argumente la fel de puternice.

A treia etapă, a fost aceea a *descoperirii insulinei.* Argumente mai mult sau mai puţin solide în favoarea existenţei în pancreas a unui hormon antidiabetic au fost aduse de mai mulţi autori despre care vom vorbi mai departe, precum Zuelzer, Gley, Hédon, Scott, Murlin, Kleiner şi alţii. Cel care însă a demonstrat în mod magistral existenţa unui hormon antidiabetic de origine pancreatică (denumit de el *Pancreină*), a fost fiziologul român **N.C. Paulescu** (1869-1931). Deşi s-a încercat o eludare a acestui adevăr, prioritatea lui Paulescu în epocala descoperire este în afara oricărei discuţii. Printr-o serie de experienţe conduse magistral, cu aproape un an înaintea lui Banting şi Best, Paulescu publica într-un tratat de fiziologie şi în două reviste de mare circulaţie internaţională, datele prin care caracterizează într-o formă clară şi precisă, prezenţa secreţiei endocrine pancreatice, considerată de el, chiar de atunci, "*cheia tratamentului diabetului*".

A patra etapă, cea a aplicării clinice a extractului pancreatic conţinând hormonul antidiabetic, purificat de **Collip** (1892-1965) în laboratoarele Universităţii din Toronto, a fost marcată de prima utilizare clinică a acestuia de către **Banting** (1890-1941), în februarie 1922, sub îndrumarea lui **Macleod** (1876-1935) şi cu sprijinul lui **Best** (1898-1978). După 75 de ani de la descoperirea insulinei, urmată rapid de utilizarea ei terapeutică, astăzi, ne aflăm încă în această a patra fază, pe care nu o vom depăşi decât atunci când cineva, cândva şi undeva, va reuşi *vindecarea* grupului de boli incluse în "sindromul diabetic". Mai mult de 100 de milioane de diabetici, cât se apreciază că există în lume în prezent, aşteaptă acest moment. Convingerea personală este că aşteptarea va fi lungă, iar naşterea remediilor terapeutice radicale, anevoioasă".

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 1

DIABETUL ŞI HOMEOSTAZIA ENERGETICĂ

1.1. Introducere (484-486, 488; LP: 11, 45, 87, 129)

Timp de aproape jumătate de secol, cercetătorii au privit insulina ca hormonul care reglează metabolismul glucidic. Într-adevăr, insulina joacă un rol decisiv în apariţia diabetului zaharat, boală considerată în mod eronat ca o tulburare a metabolismului glucidic. În fapt, lucrarea fundamentală publicată de Paulescu pe 31 august 1921 în "*Archives Internationales de Physiologie*" a fost intitulată "*Cercetări privind rolul pancreasului în asimilarea nutritivă*". În urma analizei atente a simptomelor clinice şi a modificărilor biochimice întâlnite în diabet, Paulescu şi-a dat seama că avea de a face cu o tulburare metabolică complexă care afectează toate principiile nutritive: glucide, lipide, proteine. Iată cum a sumarizat el acest concept:

"*Extirparea totală a pancreasului produce, pe lângă tulburări digestive, **trei tipuri de efecte**, care constituie simptomele capitale ale diabetului:*

1. *O creştere a cantităţii de **glucoză** în sânge (hiperglicemie) şi apariţia ei în urină (glicozurie);*
2. *O creştere a concentraţiei **ureei** în sânge şi urină;*
3. *O creştere a concentraţiei **corpilor cetonici** în sânge şi urină".*

După ce expune 12 experimente alese din multe altele, Paulescu demonstrează că toate aceste tulburări biochimice sunt atenuate prin administrarea i.v. a extractului pancreatic produs de el şi în care izolase secreţia endocrină pancreatică. După 75 de ani de la publicarea acestei lucrări, cercetătorii au reuşit să se apropie de viziunea lui Paulescu, în care diabetul înseamnă o tulburare profundă a "*asimilării nutritive*" atât a proteinelor, cât şi a glucidelor şi lipidelor. Rezultă deci că, atât *etiopatogenia* diabetului, cât şi *complicaţiile* sale nu pot fi explicate decât prin modificări care apar la nivel "molecular". Prin aceasta, mai mult decât alte specialităţi medicale, diabetologia este o *medicină moleculară*. Aceasta explică atât "cauzele" profunde ale bolii, cât şi modificările metabolice care

stau la baza complicaţiilor cronice. În fapt, tulburările glucidice exprimă numai manifestările clinice acute ale diabetului. Complicaţiile cronice, cele care dau gravitatea bolii, depind de modificarea moleculelor proteice şi lipidice. Se poate spune că importanţa acestora este, dacă nu mai mare, cel puţin egală cu tulburările din metabolismul glucidic.

În fig. 1.1 sunt redate schematic acţiunile fundamentale ale insulinei, care au 2 caracteristici: (a) pot fi puse în evidenţă în *toate celulele* corpului; (b) influenţează *toate metabolismele*, poate mai profund pe cel proteic şi lipidic decât pe cel glucidic.

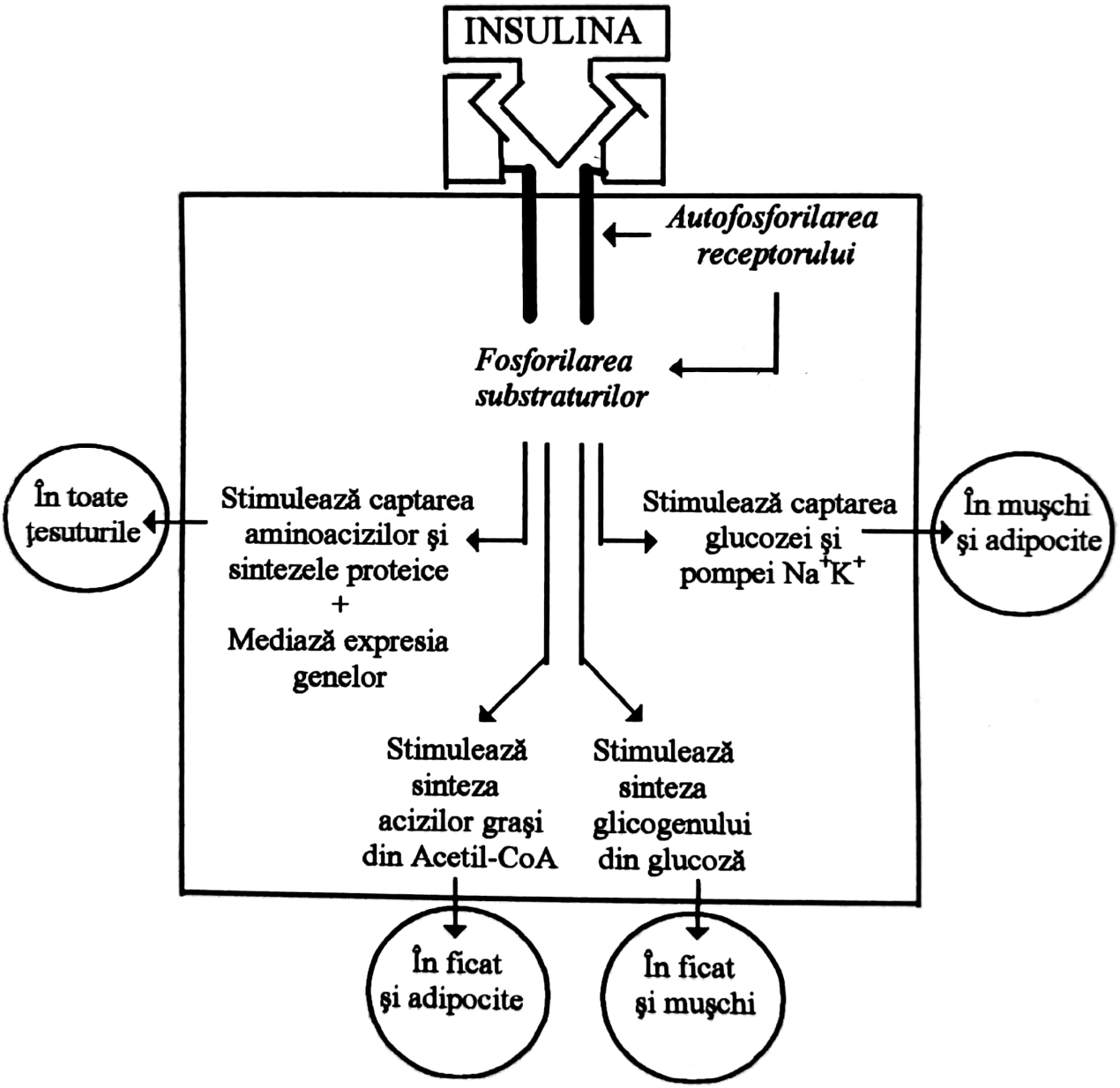


Fig. 1.1. *Efectele metabolice ale insulinei în diferitele ţesuturi insulinodependente*

Cauza primară a diabetului se poate materializa în diferite tulburări care depind, în ultimă analiză, de modificarea structurii unor molecule. În tipul 1 de boală, unele molecule proteice din celulele β-pancreatice devin

Scanned with OKEN Scanner

antigenice, fapt care va antrena un lanţ de evenimente în cascadă, care vor conduce în final la distrugerea celulelor secretante de insulină, adică a moleculelor din care acestea sunt alcătuite.

În tipul 2 de diabet, un număr mare de molecule, de la receptorii insulinici, canalele ionice sau transportorii de glucoză, la diferitele enzime ce mediază etapele metabolismelor intermediare, pot realiza o dereglare majoră în echilibrul existent la persoanele normale, între funcţia β-celulară secretoare de insulină şi ritmul căilor metabolice. Un defect pe una sau mai multe din aceste căi, va antrena în spatele lui o modificare a intermediarilor biochimici ai căii respective, care va stimula secreţia de insulină în vederea corectării anomaliei apărute. În faţa unei *rezistenţe periferice crescute*, celula β-pancreatică va secreta mai multă insulină, uneori "prematur" aruncată în circulaţie, exprimată prin prezenţa *hiperinsulinismului de compensare*. Suprasolicitarea prelungită a celulei β-pancreatice va duce progresiv la o epuizare a capacităţii sale de rezervă astfel încât, după un timp, la insulinorezistenţa periferică se va adăuga un grad de insuficienţă β-celulară din ce în ce mai pronunţată. Este momentul în care tulburările metabolice (hiperglicemia, dislipidemia, disproteinemia) sunt clinic manifeste. Înainte de a ajunge în această etapă "vizibilă", boala a parcurs deja un drum lung, de ordinul anilor.

În fine, viziunea de ansamblu asupra metabolismelor celulare este necesară şi pentru înţelegerea complicaţiilor cronice diabetice. În fapt, diabetul zaharat devine o boală serioasă numai în momentul apariţiei complicaţiilor cronice. Severitate ei este cu atât mai mare, cu cât ţesuturile afectate ocupă o poziţie strategică în economia organismului: vase renale sau retiniene, nervi, miocard etc. Ori şi în cazul complicaţiilor cronice ele devin "vizibile" după ce în prealabil tulburările biochimice prezente au indus modificări în moleculele de bază ale structurilor afectate.

Iată de ce, afirmaţia că diabetul este o boală eminamente metabolică, se bazează pe argumente pe cât de numeroase, pe atât de convingătoare. Intuiţia genială a lui Paulescu, care a definit boala printr-o incapacitate a organelor de a utiliza în mod corespunzător proteinele, lipidele şi glucidele, a avut nevoie de 75 de ani pentru a putea fi confirmată extensiv şi categoric.

Pornind de la acest concept am considerat ca esenţială descrierea, chiar succintă, pe de o parte a *celulei*, ca sediu de acţiune al insulinei, iar pe de alta, al *metabolismelor* proteic, lipidic şi glucidiç, prin intermediul cărora insulina influenţează toate procesele celulare.

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Celula: unitatea structurală de bază (485, 487, 488; LP: 11, 87, 129)

Forma, arhitectura şi funcţia diferitelor celule ce alcătuiesc numeroasele ţesuturi ale organismului, diferă mult ca mod de organizare şi ca regim de funcţionare. În capitolul 3 ne vom referi pe larg la structura şi funcţia celulelor secretorii β-pancreatice din insulele Langerhans şi la mecanismul sintezei şi secreţiei minusculei molecule proteice alcătuite din numai 51 aminoacizi: **insulina**. Dacă cunoaşterea funcţiei celulelor β-pancreatice este importantă pentru înţelegerea **etiopatogeniei** diabetului zaharat, cunoaşterea structurii şi funcţiei celulelor hepatice, nervoase, endoteliene, musculare sau adipoase este importantă pentru înţelegerea **fiziopatologiei** diabetului şi a **complicaţiilor** sale cronice. În fapt, în condiţiile în care toate cele trei metabolisme (proteic, glucidic şi lipidic) sunt afectate în cursul diabetului zaharat, toate celulele organismului trebuie să-şi ajusteze mecanismele de reglare şi control pentru a face faţă unor fluxuri metabolice viciate

Structurile şi compartimentele celulare, precum şi funcţiile lor majore pot fi sintetizate astfel:

- **membrana plasmatică** (celulară): transportul ionilor şi al macromoleculelor; receptori specifici pentru diferiţi compuşi şi recunoaşterea acestora; determinarea morfologiei, formei şi dimensiunilor celulei;
- **nucleul**: RNA-sinteze; DNA-sinteze şi procese respiratorii;
- **nucleolii**: prelucrarea RNA şi sinteza ribozomilor;
- **reticulul endoplasmatic**: sinteza membranei; sinteza proteinelor şi lipidelor pentru organitele celulare şi pentru exportul lor; sinteze lipidice; reacţii de detoxifiere;
- **aparat Golgi**: modificarea şi sortarea proteinelor pentru încorporarea lor în organitele celulare şi pentru exportul lor; exportul de proteine;
- **mitocondria**: producţia energiei; respiraţia celulară; oxidarea glucidelor şi lipidelor; sinteza ureei şi a hemului;
- **lizozomii**: digestia celulară cu hidroliza proteinelor, glucidelor, lipidelor şi a acizilor nucleici;
- **peroxizomii**: reacţiile de oxidare implicând prezenţa O_2; utilizarea H_2O_2;
- **microtubulii** şi **microfilamentele**: formarea citosecheletului celulei; morfologia celulei; transportul moleculelor în celulă; motilitatea celulei;
- **citozolii**: metabolismul glucidelor, lipidelor, aminoacizilor şi nucleotidelor; sinteze proteice.

Transcrierea defectuasă a proteinelor ce participă la alcătuirea acestor structuri poate sta la baza unei tulburări genetice definite.

Scanned with OKEN Scanner

1.3. Metabolismul energetic (484, 485, 488; LP: 11, 87, 129, 219)

1.3.1. Introducere

În mod obişnuit, la o persoană adultă aflată în echilibru energetic stabil, producţia energetică este egală cu utilizarea energiei, iar greutatea individului rămâne constantă. Energia produsă prin metabolizare este măsurată în unităţi de căldură numite calorii. O calorie (c) numită şi gram-calorie, este cantitatea de căldură necesară creşterii temperaturii a 1 gram de apă cu 1^0C. O kilocalorie (caloria mare, C sau Kcal.) este cantitatea de energie necesară creşterii temeperaturii a 1 kg de apă cu 1^0C. Oxidarea proteinelor şi glucidelor eliberează câte 4 kcal/g, alcoolului 7 kcal/g iar a grăsimilor 9 kcal/g.

Disfuncţia insulinică din diabet produce o bulversare majoră şi de lungă durată a metabolismului energetic al organismului. Aceasta se traduce prin variaţii mari în greutatea individului (pierdere ponderală marcată în diabetul insulino-dependent; câştig ponderal urmat de pierdere în greutate înaintea diangosticului diabetului insulino-independent), precum şi în parametrii metabolici sanguini: glicemie, lactat, piruvat, lipide totale, trigliceride, colesterol, proteine totale, aminoacizi, acid uric etc. Aceasta se datoreşte spectrului larg de acţiune al insulinei, care influenţează deopotrivă metabolismele glucidic, lipidic şi proteic.

Întrucât consumul energetic este continuu şi variabil, în timp ce aportul energetic este discontinuu şi, de asemenea, variabil, căile metabolice vor fi astfel direcţionate încât pe termen scurt (24 ore) sau pe termen mediu (săptămâni, luni) să se realizeze un echilibru adecvat. Acest echilibru este asigurat de mecanisme complexe şi diferite în funcţie de intervalul dintre mese.

1.3.2 Sursele energetice în perioada posprandială (485-487; LP: 11, 45, 87, 129)

În mod obişnuit o masă conţine glucide, lipide şi proteine în proporţii de 60%, 28% şi respectiv 12%. În tubul digestiv glucidele sunt hidrolizate până la monozaharide (glucoză, fructoză şi galactoză), iar proteinele până la aminoacizi. Aceste unităţi structurale de bază sunt absorbite în intestin şi ajung prin vena portă în ficat. Lipidele alimentare (în cea mai mare parte trigliceride) sunt şi ele hidrolizate până la acizi graşi, absorbite prin mucoasa intestinală şi apoi resintetizate în trigliceride şi încorporate cu o componentă proteică în chilomicroni.

Scanned with OKEN Scanner

Soarta celor trei tipuri de carburanţi este următoarea:

a) *Glucidele*: din cele cca. 350 g glucide ingerate zilnic, 64% sunt reprezentate de glucidele complexe (amidon), cca. 25% de zaharoză (zahăr), iar 11% de alte zaharide. Ultimele (cca. 10% lactoză şi 1% galactoză) sunt transformate, în ficat, în glucoză. Glucoza (cca. 80% din toate glucidele), care depăşeşte cu mult nevoile de moment ale organismului, este utilizată astfel:

- *în ficat* - o mică parte este folosită pentru nevoile energetice locale; cea mai mare parte este încorporată în glicogen, procentul fiind cu atât mai mare, cu cât rezervele actuale de glicogen sunt mai mici, ca urmare a unui consum anterior crescut; în fine, o parte din glucoză este transformată în lipide (trigliceridele endogene sintetizate în ficat). O mică parte este depozitată în hepatocite, iar rstul trece în circulaţia generală.
- *în muşchi*, glucoza neutilizată în ficat va asigura nevoia energetică locală, fie printr-o ardere completă (în prezenţa oxigenului), fie printr-o ardere incompletă până la acid piruvic şi acid lactic (în absenţa oxigenului); acest din urmă compus se va întoarce prin circulaţia generală în ficat, unde va fi reutilizat pentru sinteza de glicogen (fig. 1.2). În fine, o parte din glucoza ajunsă în muşchi, va reface rezervele locale de glicogen.
- *în ţesutul adipos*, metabolizarea glucozei se va face până la etapa acid piruvic--acetil-CoA, după care acesta va fi utilizat pentru sinteza de acizi graşi şi împreună cu glicerolul (provenit din metabolizarea glucozei), la producerea trigliceridelor de depozit.

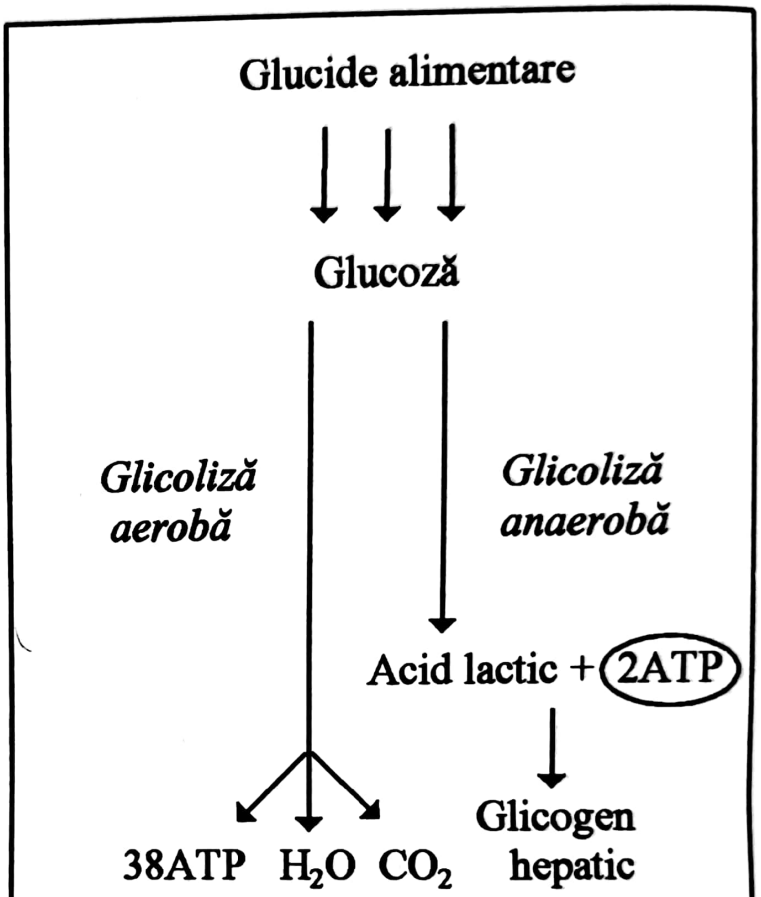


Fig. 1.2. *Glucoza metabolizată pe calea oxidativă produce 38 mol ATP; pe calea glicolitică (ardere incompletă, anaerobă) va produce 2 mol ATP şi acid lactic, transformabil în glicogen*

Scanned with OKEN Scanner

b) *Aminoacizii*: au în primul rând un rol funcţional şi structural (fig. 1.3). Când cantităţile de proteine (aminoacizi) depăşesc nevoile plastice celulare, ei pot fi folosiţi în scopul asigurării nevoilor energetice ale organismului. Utilizarea în acest scop însă, se face cu un randament mult mai scăzut decât cel al glucidelor şi lipidelor (fig. 1.4).

c) *Lipidele*: în esenţă trigliceridele, încorporate în particulele lipidice denumite chilomicroni, sunt preluate de ţesutul adipos graţie intervenţiei lipoprotein-lipazei. Această enzimă hidrolizează trigliceridele până la acizi graşi, care pătrund în celula adipoasă şi sunt apoi încorporaţi (alături de glicerol) în trigliceride.

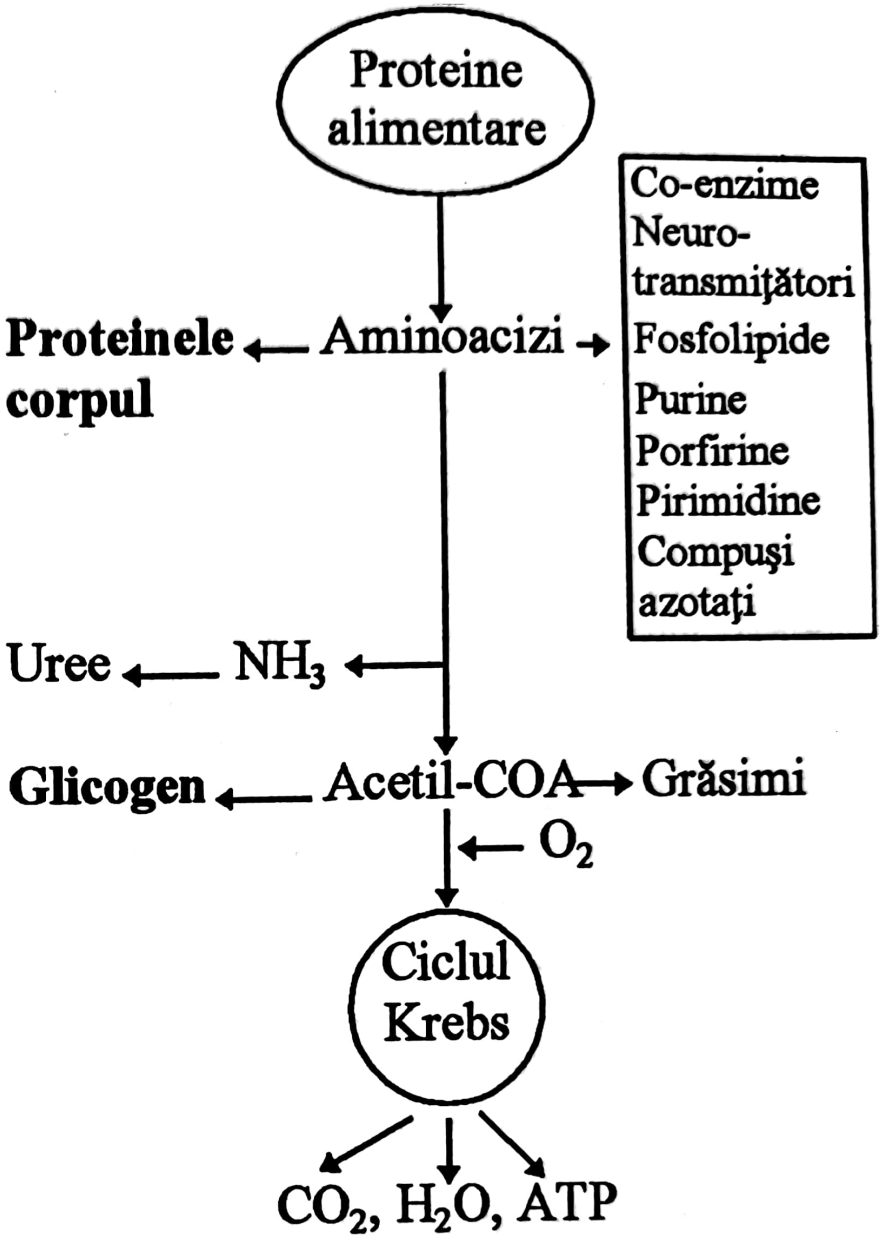


Fig. 1. 3. *Metabolismul general al proteinelor*

Toate aceste procese necesită, pe lângă o concentraţie adecvată de glucoză, un nivel insulinemic plasmatic corespunzător (proporţional cu valoarea glucozei sanguine).

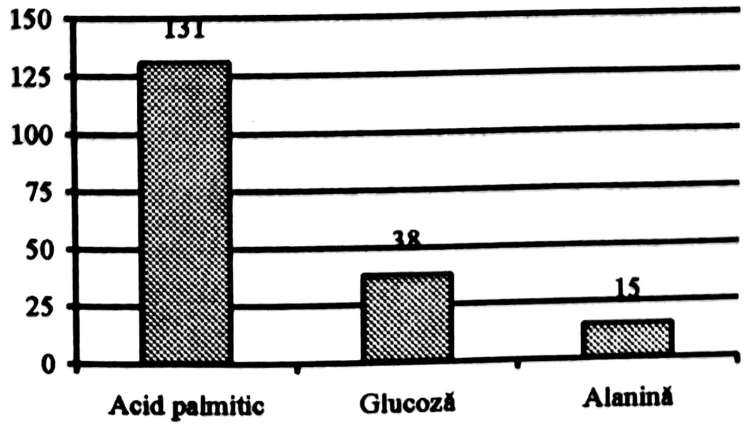


Fig. 1.4. *Echivalentul energetic al unui mol de acid palmitic, glucoză şi alanină*

Scanned with OKEN Scanner

Rolul insulinei în metabolizarea glucidelor, proteinelor şi lipidelor poate fi rezumat astfel: creşte utilizarea în scop energetic a glucozei în muşchi; promovează transformarea glucozei în grăsimi atât la nivelul ficatului, cât şi a celulei adipoase; permite încorporarea lipidelor din chilomicroni în trigliceridele de depozitare în celulele adipoase.

1.3.4. Sursele energetice în post (84, 194, 303, 420, 441; LP: 11, 87, 129)

Întrucât rezervele glucidice ale organismului sunt mici, epuizabile după mai puţin de 12 ore de post, iar nevoia de glucoză permanentă, acoperirea acestei nevoi este realizată printr-un mecanism bine reglat. Între mese, glucoza sanguină este menţinută la o valoare constantă datorită glicogenolizei hepatice. În condiţiile unei deprivări alimentare mai prelungite, sursa principală de glucoză este reprezentată de gluconeogeneză. Ea este declanşată de scăderea secreţiei de insulină, care va stimula căile metabolice de formare a glucozei din aminoacizi, puşi în libertate prin proteoliza musculară. Glucoza formată din aceste surse va asigura necesarul energetic al creierului, nervilor periferici, celulelor din medulara renală, hematiilor, care nu pot folosi alţi carburanţi în afara glucozei. Întrucât unele ţesuturi (în special hematiile şi medulara renală) utilizează glucoza numai până la faza de formare a piruvatului şi lactatului. Aceşti intermediari metabolici transportaţi pe cale sanguină la ficat, vor reprezenta o sursă suplimentară de resinteză a glucozei.

Creierul este principalul organ care metabolizează glucoza complet până la CO_2 şi H_2O.

Sursa energetică pentru ţesutul muscular, la persoanele aflate în post prelungit, este reprezentată de corpii cetonici, produşi prin - oxidarea acizilor graşi eliberaţi din depozitele trigliceridice ale ţesutului adipos. Această eliberare are loc datorită scăderii concentraţiei plasmatice a insulinei.

După o perioadă de post mai îndelungat (câteva zile), concentraţia plasmatică a corpilor cetonici atinge 6-8 mMol/l, punând în mişcare o serie de căi metabolice prin care o parte din necesarul energetic (inclusiv al celulei nervoase) poate fi acoperit prin arderea corpilor cetonici.

Scanned with OKEN Scanner

1.3.5. **Interrelaţia dintre metabolisme** (194, 420, 441; LP: 11, 87, 129)

Utilizarea în scop energetic a glucidelor, lipidelor şi proteinelor are ca staţie intermediară comună producerea compusului biochimic acetil-CoA. Indiferent care este sursa moleculei de acetil-CoA, ea va intra apoi în secvenţele de metabolizare ale ciclului acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs), din care rezultă în final, ATP, H_2O şi CO_2. În situaţii bine definite, acetil-CoA poate duce la sinteza de acizi graşi sau la producţia de corpi cetonici.

Deşi acetil-CoA poate proveni din toate cele trei metabolisme, sursa energetică principală rămâne, în condiţii obişnuite, glucoza. Pe ciclul metabolizării ei există un intermediar biochimic important, şi anume acidul piruvic, care prin relaţiile pe care le are cu diferite căi metabolice, joacă un rol important în asigurarea unui flux constant de acetil-CoA, pentru funcţionarea cvasi-permanentă a ciclului Krebs (fig. 1.5).

Transformarea piruvatului în acetil-CoA este mediată de enzima piruvat-dehidrogenază mitocondrială. S-a demonstrat că insulina activează piruvat-dehidrogenaza din adipocite, iar catecolaminele realizează aceeaşi activare în muşchiul cardiac. Deficienţa în activitatea piruvat-dehidrogenazei (care stă la baza unor tulburări complexe neuro-metabolice, instalate în prima copilărie) se însoţeşte de creşterea concentraţiei plasmatice a acidului lactic, piruvic şi a alaninei, componente ale acidozei lactice, grevate de o letalitate mare la aceşti pacienţi.

În colapsul prelungit asociat cu o scădere a eliberării O_2 în ţesuturi, activitatea piruvat - dehidrogenazei este inhibată, crescând în schimb căile metabolice anaerobe, însoţite de producţia excesivă de acid lactic. Diclor-acetatul, utilizat (cu oarecare rezultate) în acidoza lactică, are rolul de a activa piruvat-dehidrogenaza.

Reglarea producţiei de energie necesară la un moment dat se face prin intervenţia unor

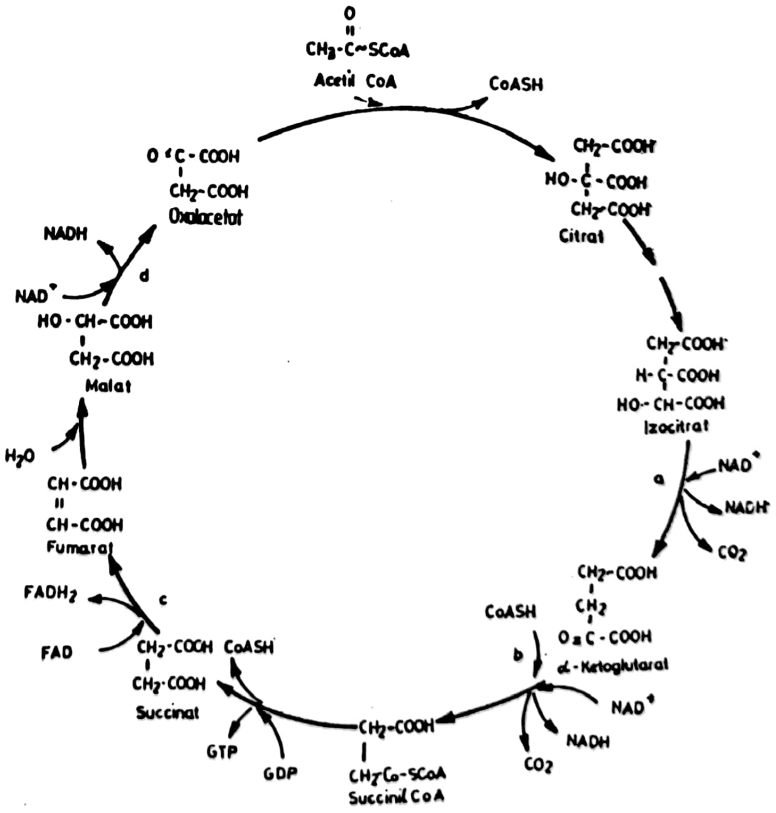


Fig. 1.5. *Ciclul acizilor tricarboxilici*

Scanned with OKEN Scanner

mecanisme complexe, de natură fizico-chimică şi endocrină, mobilizate după un model biochimic extrem de bine reglat. În cursul acestor procese, concentraţia plasmatică a diferiţilor carburanţi poate creşte tranzitor, fără ca anumite valori să poată fi depăşite. Când vorbim de reglarea metabolismului energetic avem în vedere toate procesele metabolice care au loc în următoarele organe: *creier* (consumator constant de glucoză, furnizată din circulaţia sistemică), *muşchi* (ţesut consumator de energie, asigurată atât din circulaţia sistemică, cât şi din depozitele locale de glicogen. În anumite condiţii - efortul fizic intens, de exemplu - muşchiul eliberează cantităţi mari de acid lactic ce urmează a fi reconvertite la nivelul ficatului în glucoză), *ţesut adipos* (adevărat "organ de depozitare energetică" capabil să stocheze, în perioada postprandială, într-un volum mic o cantitate mare de energie uşor de mobilizat la distanţă mare faţă de ultima masă, atunci când nevoile organismului depăşesc concentraţia de carburanţi existentă în circulaţie), şi în fine, *ficatul* (organul cu cea mai mare mobilitate energetică, sediul de intersectare a tuturor fluxurilor metabolice pe care le direcţionează în acord cu nevoile de moment de menţinere a homeostaziei biochimice a sectoarelor hidroosmolare ale organismului).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 2

METABOLISMELE INTERMEDIARE

2.1. Proteinele

2.1.1. Aportul de proteine şi semnificaţia lor biologică

Aportul zilnic exogen de proteine este la un adult de circa 80-100 g, reprezentând 12-15% din aportul caloric global. La aceste cantităţi se adaugă secreţia în intestin a unei cantităţi de 35-200 g de proteine endogene, prezente în sucurile digestive. Întrucât prin fecale se elimină numai 6-12 g de proteine, rezultă că majoritatea sunt absorbite în intestin, după ce în prealabil au suferit o desfacere progresivă până la aminoacizii componenţi (fig. 2.1).

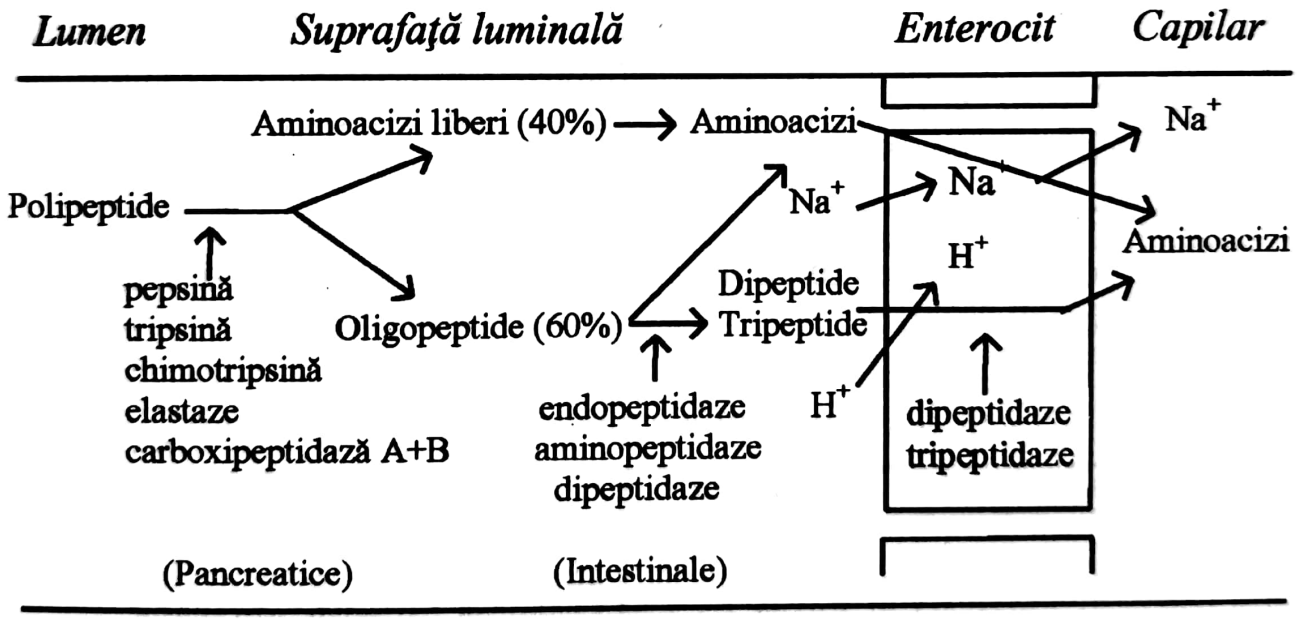


Fig. 2.1. *Digestia şi absorbţia proteinelor*

Proteinele joacă un rol fundamental în economia organismului atât prin funcţiile lor *structurale* (matricea tuturor ţesuturilor), cât şi *dinamice* (rol în transport, control metabolic, medierea unor reacţii biochimice etc.).

Enzimele (câteva mii) sunt proteine (molecule conţinând mai mult de 50 de aminoacizi în structura lor). Mulţi hormoni sunt, de asemenea,

proteine: insulina, tireotropul hipofizar, hormonul somatotrop, hormonii luteinizanţi sau de stimulare a luteinizării. Alţi hormoni sunt peptide (astfel numite fiind moleculele aminoacidice cu mai puţin de 50 unităţi în structură). Unele proteine joacă rol important în transportul O_2 şi CO_2 (hemoglobina, mioglobina), a glucozei (transportorii de glucoză), a fierului (transferina). Proteinele funcţionale includ imunoglobulinele şi interferonul sau factorii de coagulare. Proteinele contractile cuprind miozina şi actina. În fine, proteinele sunt structurile care controlează reglarea, transcrierea şi translaţia genelor. Informaţia genetică din DNA, de exemplu, prezentă în membrana nucleolului este transpusă prin RNA-ul mesager (mRNA) via ribozomi, şi prin RNA-ul de transfer (tRNA) - pentru asamblarea proteinelor conform codului genetic.

2.1.2. Structura proteinelor

Proteinele sunt polimeri ai α-aminoacizilor.

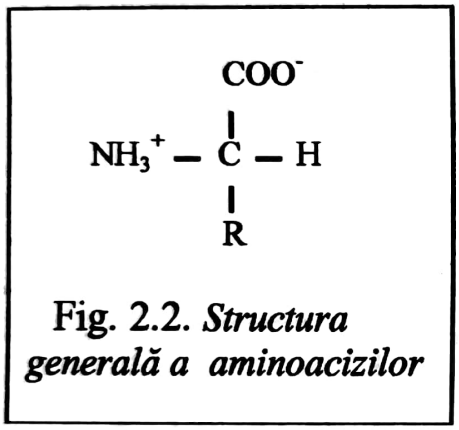


Fig. 2.2. *Structura generală a aminoacizilor*

Aminoacizii conţin un atom de carbon central în poziţie α la care este ataşat un grup carboxil şi un altul amino, un atom de hidrogen (legat covalent)_ şi un lanţ lateral (R) care realizează diferenţa dintre cei 20 aminoacizi redaţi în fig. 2.2.

Singurii aminoacizi ce conţin sulf sunt cisteina şi metionina. Lanţurile disulfhidrice din molecula insulinei se realizează numai între moleculele de cisteină.

Prescurtările folosite în această lucrare pentru diferiţii aminoacizi sunt redate în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. *Abrevierile aminoacizilor folosite în text*

Aminoacidul	*Prescurtarea*	*Aminoacidul*	*Prescurtarea*
Alanină	Ala	Leucină	Leu
Arginină	Arg	Lizină	Liz
Asparagină	Asn	Metionină	Met
Acid aspartic	Asp	Fenilalanină	Fen
Cisteină	Cis	Prolină	Pro
Glicină	Gli	Serină	Ser
Glutamină	Gln	Treonină	Tre
Acid glutamic	Glu	Triptofan	Trp
Histidină	His	Tirozină	Tir
Izoleucină	Ile	Valină	Val

Scanned with OKEN Scanner

Polimerizarea celor 20 aminoacizi utilizaţi uzual pentru a forma lanţurile polipeptidice, proces ce are loc în interiorul celulelor), este catalizată enzimatic. Procesul necesită prezenţa RNA şi debtează în ribozomi (corpusculii Palade). Polimerizarea aminoacizilor se face printr-un proces de deshidratare. Molecula de apă apare dintr-un atom de O şi din câte un H luat din grupul COOH al unui aminoacid, şi din grupul NH_4 al celuilalt aminoacid. În acest fel fiecare din cei doi aminoacizi devin incompleţi, de unde şi denumirea lor de *resturi aminoacidice*.

Aminoacizii al cărui lanţ lateral R conţine atomi de azot (lizina şi arginina) sunt cunoscuţi ca *aminoacizi bazici*, întrucât lanţul lor liber funcţionează ca o bază. Aminoacizii al căror lanţ lateral conţine gruparea carboxilică se numesc *aminoacizi acidici*. În funcţie de prezenţa aminoacizilor bazici sau acidici din proteine, şi acestea vor fi bazice sau acidice. Caracterul de ion al unui aminoacid depinde de pH-ul mediului în care se găseşte.

Relaţia proteinelor cu lipidele şi glucidele se stabileşte prin proprietatea unor aminoacizi de a se dezamina, producând compuşi ce intră în ciclul neoglucogenezei sau al cetogenezei. În tabelul 2.2 sunt redaţi aminoacizii glucogenetici (care dau naştere fie piruvatului, fie oxal-acetatului), cei cetogenetici (lizina produce în final acetil-CoA, iar leucina acetil-CoA sau acetilacetat) şi cei gluco şi cetogenetici (produc fie acetoacetat, fie acetil-CoA, uşor convertibil în corpi cetonici).

Tabelul 2.2. *Clasificarea aminoacizilor şi semnificaţia lor metabolică*

Aminoacizi glucogenetici		*Aminoacizi cetogenetici*	*Aminoacizi gluco şi cetogenetici*
Glicina	Glutamatul	Leucina	Treonina
Serina	Glutamina	Lizina	Izoleucina
Valina	Aspartatul		Fenilalanina
Histidina	Asparagina		Tirozina
Arginina	Metionina		Triptofamul
Cisteina	Alanina		
Hidroxiprolina	Prolina		

Structura *primară* a proteinelor se referă la secvenţa aminoacidică existentă în proteina respectivă. Determinarea acestei secvenţe se face în prezent prin secvenţializarea genei care produce proteina în cauză. Clonarea genelor celor mai multor proteine a uşurat mult acest proces. Structura *secundară* (conformaţională) explică forma helicoidală a unor proteine, iar cea *terţiară* se referă la aspectul tridimensional al polipeptidelor. În fine, structura *cuaternară* caracterizează numai proteinele cu mai multe componente (subunităţi). Aceste niveluri structurale sunt determinate de

Scanned with OKEN Scanner

legături covalente sau ne-covalente. Cele mai complexe proteine sunt cele globulare, solubile în apă şi care pot fi bine caracterizate prin studiul cristalografiei în raze X.

2.1.3. Semnificaţia funcţională a proteinelor (297, 410)

Pentru înţelegerea complicaţiilor cronice ale diabetului o importanţă deosebită o are *colagenul,* care face parte din clasa proteinelor fibroase. El conţine structuri secundare numeroase şi regulate, un aspect cilindroid si o slabă solubilitate în apă. Colagenul se găseşte în toate ţesuturile şi organele, participând la realizarea tramei ce conferă forma diferitelor structuri. Procentul de colagen din diferite organe variază după cum urmează: 74% în piele, 64% în cornee, 50% în cartilagii, 15% în aortă, 10% în plămâni şi 4% în ficat. Glicozilarea proteinelor colagenice participă în mod decisiv în modificarea acestor structuri, datorită legăturilor încrucişate stabile care cresc rigiditatea ţesuturilor.

Lipoproteinele sunt complexe proteice şi lipidice având o compoziţie diferită, mărime diferită, metabolism diferit şi efecte biologice diferite. Legăturile dintre porţiunile proteică şi lipidică din aceste complexe sunt de natură ne-covalentă. Lipoproteinele sunt clasificate pe baza densităţii lor (determinată prin ultracentrifugare) sau prin migrarea lor electroforetică, fiind împărţite în 6 clase: HDL2, HDL3, LDL, IDL, VLDL şi chilomicroni. Fiecare din aceste clase au un suport proteic bine definit, denumit *apoproteină* (tabelul 2.3).

Tabelul 2.3. *Apoproteinele din lipoproteinele plasmatice exprimate ca procent din proteinele totale*

Apolipoproteina	HDL2	HDL3	LDL	IDL	VLDL	Chilomicroni
ApoA-I	85	70-75	urme	0	0-3	0-3
ApoA-II	5	20	urme	0	0-0,5	0-1,5
ApoD	0	1-2	-	-	0	1
ApoB	0-2	0	95-100	50-60	40-50	20-22
ApoC-I	1-2	1-2	0-5	< 1	5	5-10
ApoC-II	1	1	0,5	2,5	10	15
ApoC-III	2-3	2-3	0-5	17	20-25	40
ApoE	urme	0-5	0	15-20	5-10	5
ApoF	urme	urme	-	-	-	-
ApoG	urme	urme	-	-	-	-

După cum se observă, în HDL prevalentă este ApoA-I (75-85%), în LDL ApoB (95-100%), în IDL şi VLDL de asemenea ApoB (dar în procente variind între 40 şi 60%), iar în chilomicroni, pe lângă ApoB (cca. 20%) se mai întâlneşte ApoC-III (40%) şi ApoC-II (15%).

Scanned with OKEN Scanner

Apoproteinele lipoproteinelor plasmatice au numeroase structuri α-helicoidale. Aceste regiuni au o secvenţă aminoacidică în care la fiecare 3-4 aminoacizi există un lanţ intern polar (ionic), care se leagă de extremitatea polară a fosfolipidelor.

Greutatea moleculară a apoproteinelor variază între 6000 Da şi 550000 Da pentru ApoB-100. Aceasta din urmă conţine 4536 aminoacizi, fiind una dintre cele mai lungi înlănţuiri polipeptidice cunoscute.

Glicoproteinele sunt proteine care conţin ataşate prin legături covalente, molecule glucidice. Ele sunt prezente în membranele celulare. Glicoproteinele secretate fac parte din clasa hormonilor, a factorilor de coagulare, a imunoglobulinelor, a secreţiilor mucoase etc. Componenta glucidică variază între 4% (în IgG) şi 82% din moleculă (glicoproteina gastrică). Lanţul polipeptidic conţine 10-15 resturi glucidice, ataşate de-a lungul lanţului. Rareori componenta glucidică este unică (o singură moleculă, ca în glicoproteina din glandele submaxilare).

Proteoglicanii (numiţi înainte mucopolizahariде) sunt molecule glicoproteice în care componenta glucidică (numită glicozaminoglican) poate ocupa 95% din moleculă, fiind legată covalent de proteină. Proprietăţiile acestor compuşi se aseamănă mai mult cu polizaharidele decât cu proteinele. Sunt compuşi polianionici datorită prezenţei grupărilor carboxil sau sulfat. Sarcinile lor electrice şi structura moleculară joacă un rol funcţional important în permeabilitatea endoteliului vascular. Modificarea lor stă la baza leziunilor din nefropatia diabetică.

Imunoglobulinele, din clasa cărora fac parte şi anticorpii (antiinsulinici, antiinsulari etc.), sunt alcătuite din 4 lanţuri polipeptidice. Clasele imunoglobulinelor sunt redate în tabelul 2.4.

Tabelul 2.4. *Clasele imunoglobulinelor*

Clasa imunoglobulinelor	*Greutatea moleculară*	*Componenta glucidică (%)*	*Concentraţia în ser (mg/dl)*
IgA	150.000	2-3	600-1800
IgG	170.000-720.000	7-12	90-420
IgD	160.000		0,3-40
IgE	190.000	10-12	0,01-0,10
IgM	950.000	10-12	50-190

Enzimele sunt proteine având ca funcţie specifică procesele de activare sau accelerare a unor reacţii chimice. Enzima interacţionează covalent cu moleculele ce urmează a fi activate, dar nu se consumă în acest proces. Toate căile metabolice sunt controlate de enzime specifice. Ele sunt cele care asigură raportul unui metabolit cu alte căi metabolice. Glucoza din alimente, de exemplu, poate fi oxidată până la CO_2 şi H_2O, dar poate fi şi

685.128

BIBLIOTECA JUDEŢEANĂ "GH. ASACHI" IAŞI

Scanned with OKEN Scanner

transformată în glicogen, lipide sau aminoacizi. Unele căi metabolice sunt controlate de enzime ce limitează ritmul reacţiilor chimice specifice. De regulă, această enzimă este prima care deschide calea metabolică respectivă. Prezenţa unei enzime într-un compartiment celular limitează procesul metabolic mediat, la acel compartiment. Unele enzime care mediază procese metabolice esenţiale şi asemănătoare, dar care acţionează în celule diferite, prezintă o serie de particularităţi structural/funcţionale minime, dar suficiente pentru a-şi exercita rolul specific ce îl au în fiziologia celulelor în care acţionează. Exemplul cel mai tipic este cel al hexokinazei din celula hepatică şi cel al glucokinazei din celula β-pancreatică, enzime ce intervin în prima etapă de metabolizare a glucozei. Localizarea intracelulară a diferitelor enzime este redată în tabelul 2.5.

Tabelul 2.5. *Localizarea intracelulară a principalelor enzime şi căile metabolice esenţiale*

Citoplasma	Glicoliza: calea hexozo-monofosfat; glicogeneză şi glicogenoliză; sinteza acizilor graşi; catabolismul purinelor şi pirimidinelor; peptidaze; aminotransferaze; amino-acil sintetaze
Mitocondrii	Ciclul acizilor tricarboxilici; oxidarea acizilor graşi; oxidarea aminoacizilor; alungirea acizilor graşi; sinteza ureei; transportul de electroni şi fosforilarea oxidativă cuplată
Lizozomi	Lizozimaze; fosfatază acidă; hidrolaze - incluzând proteaze, nucleaze, aril-sulfataze, lipaze, fosfolipaze şi fosfataze
Reticulul endoplasmatic (microzomi)	NADH- şi NADPH-citocrom c reducatză; citocromul b_5 şi citocromul P-450 legat de funcţia oxidazelor; glucozo-6-fosfatază; nucleozid difosfatază; esterază; β-glucuronidază, glucuronil tranferază; căile sintezei proteice; sinteza fosfogliceridelor şi triacil-glicerolului; sintezele steroidice
Aparatul Golgi	Galactozil şi glucozil transferaze; condroitin sulfotransferază; 5'-nucleotidază; NADH-citocrom c reductază; glucozo 6-fosfatază
Peroxizomi	Oxidaza uratului; oxidaza acidului D-amino; oxidaza acizilor α-hidroxi; catalaza; oxidarea acizilor graşi cu lanţ lung
Nucleu	Căile biosintetice DNA şi RNA

Membranele celulare sunt, de asemenea, structuri proteice (55%) şi lipidice (45%). Componenta glucidică este minoră dar nu lipsită de importanţă. Lipidele realizează un strat dublu fosfolipidic, pe care sunt amplasate moleculele proteice globulare, transmembranare, cu structură şi funcţie complexă. Unele dintre ele reprezintă *receptorii* pentru diferite molecule biologic active; altele sunt proteinele ce asigură translocarea diferitelor molecule sau ioni din afara celulei în interior, sau invers. Membranele celulelor conţin tranportori *specifici* pentru unii ioni sau unele molecule. Ei sunt numiţi uneori "pompe ionice", "mecanisme de translocare", "transportori", "permeaze", etc.

Scanned with OKEN Scanner

Principalele sisteme de translocare (transport) prin membranele celulare sau subcelulare sunt redate în tabelul 2.6.

Tabelul 2.6. *Sistemul de transport prin diferite membrane*

Tip	*Clasă*	*Exemple*
*Canale ionice**	Reglate electric (prin voltaj)	Canale de K^+, Na^+, Ca^{++}
	Reglate chimic	Receptorul acetilcolinic
*Transportor***	Transport mediat pasiv	Transportorul de glucoză
	Transport mediat activ	Na^+, K^+, ATPază
		Transportul de glucoză dependent de Na^+
Translocarea de grup		Translocarea aminoacizilor

* - aceste molecule asigură un orificiu (canal) apos, prin care electrolitul poate fi transportat în ambele direcţii;

** - spre deosebire de canalele ionice care nu necesită legarea substanţei transportate, transportorii leagă aceste molecule pentru a le putea trece în celulă.

Referindu-ne la transportul de ioni şi de glucoză, de aminoacizi sau alte substanţe prin memebrana celulară, acestea se pot face printr-un mecanism "pasiv" (neconsumator de energie) sau printr-un mecanism "activ" (consumator de energie). Caracteristicile celor două sisteme sunt redate în tabelul 2.7.

Tabelul 2.7. *Caractersticile sistemelor de transport transmembranar activ şi pasiv*

Transport pasiv	*Transport activ*
Cinetică saturabilă	
Specificitate pentru substanţa transportată	
Poate fi specific inhibat	
Deplasare de-a lungul gradientului de concetraţie	Deplasare împotriva gradientului de concentraţie
Fără consum energetic	Cu consum energetic

Unul din mecanismele de transport ale glucozei şi aminoacizilor este cel dependent de Na^+, denumit şi sistem de transport activ secundar. În acest sistem energia nu este furnizată de hidroliza ATP, ci de gradientul electrochimic al ionilor de Na^+, care este folosit pentru a deplasa activ glucoza sau aminoacizii. Este vorba de un mecanism de tip *sinport* (mişcarea glucozei şi Na^+ în aceiaşi direcţie), care operează în epiteliul intestinal şi în celulele tubulare (fig. 2.3).

Sistemul de transport al aminoacizilor prin epiteliul intestinal este asemănător cu cel al transportului Na^+-glucoză. Translocatorii însă, sunt

Scanned with OKEN Scanner

diferiţi pentru aminoacizii neutri (alanină, valină şi leucină), pentru cei bazici (lizină, arginină), pentru cei acizi (aspartat şi glutamat) şi pentru prolină şi glicină (glicocol).

Receptorii şi *canalele ionice* reprezintă o clasă mare de proteine membranare înrudite, care asigură transducerea informaţiei de la unele substanţe de natură hormonală sau chimică către structurile celulare funcţionale, sau mediază transportul de ioni prin membrana celulară. Receptorul insulinic va fi descris în detaliu într-un capitol următor.

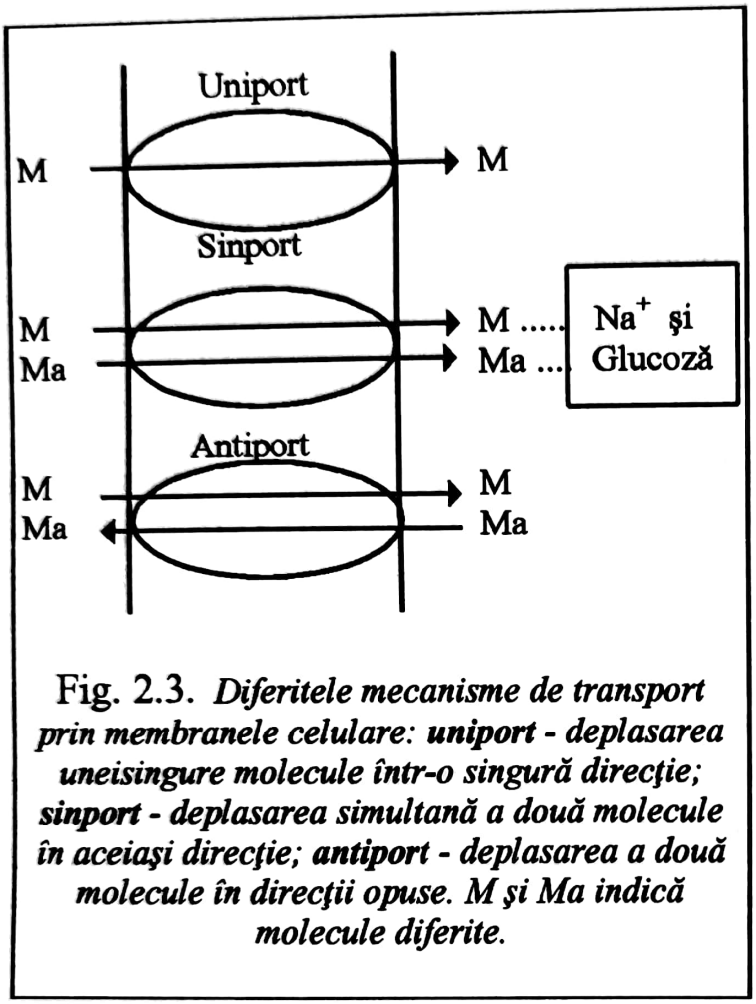


Fig. 2.3. *Diferitele mecanisme de transport prin membranele celulare:* ***uniport*** *- deplasarea uneisingure molecule într-o singură direcţie;* ***sinport*** *- deplasarea simultană a două molecule în aceiaşi direcţie;* ***antiport*** *- deplasarea a două molecule în direcţii opuse. M şi Ma indică molecule diferite.*

Integrinele fac şi ele parte din clasa receptorilor proteici, care joacă rol important în stabilirea interacţiunilor dintre celule, sau dintre celulă şi matricea extracelulară. Ele sunt glicoproteine heterodimerice transmembranare, compuse din subunităţi α şi β. Există mai multe astfel de subunităţi care leagă moleculele de colagen cu alte molecule. Alterarea matricei extracelulare perivasculare poate juca un rol important în apariţia complicaţiilor vasculare diabetice. O alterare în structura integrinelor $\alpha_3\beta_1$ din membrana podocitelor glomerulare (care asigură sinteza membranei bazale a endoteliului din glomerul) este precoce pusă în evidenţă în cursul diabetului experimental, curând după instalarea hiperglicemiei.

Factorii peptidici de creştere sunt peptide mici secretate local cu scopul stimulării creşterii celulelor înconjurătoare. Există peste 30 de peptide mitogene (de promovare a creşterii) identificate în diferite ţesuturi. Cele mai cunoscute sunt IGF1 şi IGF2 (IGF - Insulin Growth Factors). Domeniul este încă plin de necunoscute, uneori chiar confuz. Creşterea concentraţiei plasmatice sau locale a unui factor de creştere în endoteliu vascular sau în ţesutul conjunctiv a fost pusă în legătură cu complicaţiile cronice, macro şi microvasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Toate structurile proteice sunt realizate sub controlul unor gene specifice, distribuite pe mai mulţi cromozomi. Defecte în transcrierea genelor (bolile genetice) sunt urmate de defecte în structura hormonilor, enzimelor, factorilor de coagulare etc. Ele stau la baza unor tulburări specifice, dar încă incomplet cunoscute. Dificultatea înţelegerii acestor tulburări derivă din faptul că o singură genă poate participa în codificarea mai multor structuri, după cum o singură structură poate fi controlată de mai multe gene.

2.2. Glucidele

2.2.1. Introducere (28, 211)

În mod obişnuit, glucoza sanguină, care reprezintă principalul carburant necesar acoperirii cheltuielilor energetice ale organismului, este menţinută la valori care, indiferent de condiţiile de moment, nu trebuie să crească peste 150 mg/dl şi nu trebuie să scadă sub 50 mg/dl. În condiţii bazale (à jeun), glucoza trebuie să fie sub 110 mg/dl la persoane normale, secreţia de insulină începând deja să fie stimulată când glicemia creşte peste 90 mg/dl.

La o primă vedere, oscilaţia glicemică diurnă maximală, de 110 mg/dl, este mare. Peste media de 80 mg/dl, ea poate creşte cu 70 mg/dl, iar sub ea, poate scade cu 30 mg/dl. Prima situaţie se întâlneşte când aportul exogen este mare; cea de a doua, când aportul încetează, iar consumul periferic este crescut.

Menţinerea constanţei glicemice este asigurată de mecanisme complexe de natură fizico-chimică sau hormonală, care acţionează în mod sinergic, deşi nu totdeauna concomitent. Fiecare mecanism intervine într-un moment bine definit, în raport cu constelaţia biochimică din perioada respectivă. Aceasta din urmă este variabilă după cum individul se află imediat după masă, la 12-18 ore postprandial sau în condiţiile unui post prelungit.

2.2.2. Glucidele alimentare (LP: 53, 80, 136, 210, 229)

Produsul primar al fotosintezei, care are loc în plante, este reprezentat de glucoză. Deşi în natură există 4000-5000 de structuri glucidice, cea mai importantă este glucoza. Enzima care mediază captarea energiei solare în prima etapă a fotosintezei, în prezenţa CO_2 este ribulozo-1,5-fosfat carboxilaza. Este cea mai abundentă enzimă din natură. Prin absorbţia de către cloroplaste a cuantelor de lumină, energia acestora

Scanned with OKEN Scanner

este utilizată pentru sinteza din CO_2 şi H_2O a aldehidei formice şi apoi a glucozei. Molecula care mediază transferul de energie din cuantele luminoase în glucoză este molecula de ATP. Glucoza şi celelalte glucide pe care le vom menţiona reprezintă probabil mai mult de 85% din sursele energetice organice prezente în special în biomasa vegetală.

Glucidele se mai numesc hidraţi de carbon, întrucât elementele constituente (carbonul asociat cu hidrogenul şi oxigenul) se află în proporţia existentă în apă: $C(H_2)n$.

Glucidele pot fi împărţite în trei clase majore:

a) *Monozaharidele*, reprezentate de unităţile de bază ale glucidelor, conţinând un număr de atomi de carbon între 3 (trioze) şi 7 (heptoze). Cele mai importante sunt hexozele (cu 6 atomi de carbon) din care fac parte principalele glucide alimentare: glucoza, fructoza şi galactoza (fig. 2.4).

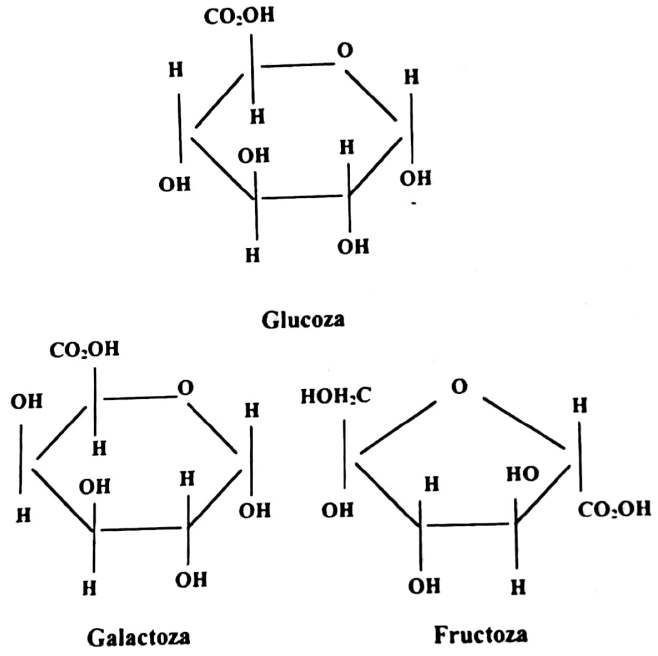


Fig. 2.4. *Principalele 3 hexoze prezente în glucidele alimentare*

Pentozele (cu 5 atomi de carbon), ca riboza şi dezoxiriboza, sunt componente importante ale acizilor nucleici.

Triozele (3 atomi de carbon), tetrozele (4 atomi de carbon) şi heptozele (7 atomi de carbon) sunt componente glucidice, cantitativ minore, dar cu rol cheie în metabolismele intermediare.

b) *Oligozaharidele* sunt polimeri a câte două molecule de monozaharide (maltoza: glucoză + glucoză; zaharoza: glucoză + fructoză; lactoza: glucoză + galactoză). Pot participa până la 4 molecule de monozaharide.

Scanned with OKEN Scanner

c) *Polizaharidele* sunt polimeri multiplii de monozaharide. În alimentaţia omului principalele polizaharide sunt amidonul (de provenienţă vegetală) şi glicogenul (de provenienţă animală), ambele reprezentând polimeri de glucoză.

Celuloza, un alt polimer de glucoză, prezent în regnul vegetal, prezintă o configuraţie de legături între moleculele sale, care nu este accesibilă enzimelor din intestinul omului.

Glucidele reprezintă cantitativ principala sursă energetică acoperind între 50-70% din aportul caloric total. La o persoană adultă consumând 2500 kcal., cantitatea glucidelor este aproximativ 350 g. Majoritatea lor se găsesc sub formă de polimeri de glucoză, prezenţi sub formă de amidon. Acesta se găseşte în cartofi, orez, porumb, cereale şi derivate. Dizaharidul zaharoză se găseşte în zahăr şi derivatele sale, iar lactoza în lapte şi produsele lactate. Fructoza sau glucoza sunt prezente sub formă unimoleculară în fructe sau miere.

Principalele glucide din alimente sunt indicate în tabelul 2.8.

Tabelul 2.8. *Sursele glucidelor alimentare*

Glucide	**Aliment**
Amilopectină şi amiloză	cartofi, orez, porumb, pâine şi alte făinoase
Zaharoză	zahăr, produse zaharoase
Lactoză	lapte, produse lactate
Glucoză	fructe, miere, struguri
Rafinoză	leguminoase
Trehaloză	ciuperci

2.2.3. Digestia şi absorbţia glucidelor (LP: 11, 87)

Mucoasa intestinală lasă să treacă în sânge numai monozaharidele. Dizaharidele sunt desfăcute în intestinul subţire prin *hidrolaze*, enzime care adaugă o moleculă de apă pentru a desface legătura dintre cele două monozaharide adiacente.

Polizaharidele (amidonul şi glicogenul în primul rând) suferă etape de digestie sub influenţa *amilazelor*, care clivează legăturile specifice acestor macromolecule.

Amilazele sunt produse în glandele salivare şi pancreas. Ele acţionează la nivelul gurii şi al duodenului asupra moleculelor mari de polizaharide pe care le micşorează ca lungime, progresiv până la dizaharidul maltoză, alcătuit din două molecule de glucoză. Sub acţiunea *maltazei*, prezentă în sucul intestinal, maltoza este clivată în două molecule de glucoză.

Scanned with OKEN Scanner

În final, în intestin glucidele se vor găsi sub forma absorbabilă, ca monozaharide: glucoză (cel mai abundent), fructoză, galactoză şi pentoze (riboză şi dezoxiriboză). Ocazional, pot apare şi alte monozaharide (fig. 2.5).

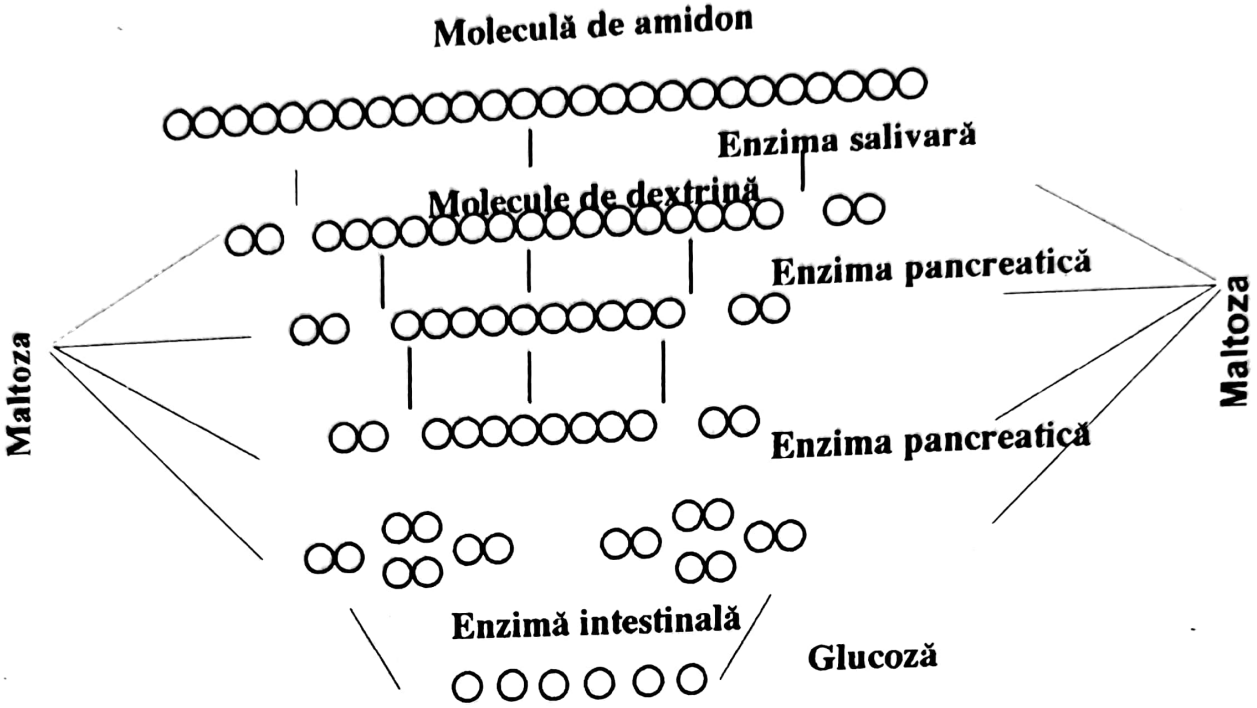


Fig. 2.5. *Desfacerea enzimatică a moleculei de amidon până la glucoză*

Transportul monozaharidelor prin mucoasa intestinală se aseamănă, în unele privinţe, cu transportul acestora şi prin alte membrane, de exemplu, din sânge în diferite sectoare celulare (muşchi, ficat, ţesut adipos etc.). Glucoza şi galactoza, care pot fi transportate din intestin în sânge chiar împotriva gradientului lor de concentraţie, beneficiază de un mecanism transportor activ, consumator de energie .

Fructoza, manoza, xiloza, arabinoza, care nu beneficiază de un transport activ, trec în sânge la un ritm mult mai mic decât cel al glucozei şi galactozei.

La om, 80-90% din ingestia unei cantităţi de glucoză apare în circulaţia portală, în intervalul a 4-5 ore. Restul de 10-20% este utilizat în mucoasa intestinală pentru acoperirea nevoilor energetice locale. Factorii ce afectează golirea gastrică ori motilitatea tractului digestiv influenţează absorbţia glucozei, fie în sensul creşterii, fie (mai ales) în cel al scăderii acesteia.

Creşterea glicemiei, indusă de absorbţia intestinală a glucozei, scade producţia hepatică de glucoză cu cca. 50%. Un procent de 25-30% din

Scanned with OKEN Scanner

glucoza absorbită în intestin este depozitată în ficat sub formă de glicogen. Restul este utilizat la periferie (creier, muşchi şi adipocite).

În funcţie de viteza de digestie şi absorbiţie a glucidelor (proporţională cu numărul de glucide simple ce alcătuiesc moleculele complexe), ele pot fi împărţite în *rapide* şi *lente* (fig. 2.6). Această împărţire trebuie avută în vedere atunci când se întocmeşte dieta pacientului care trebuie să vizeze evitarea creşterilor sau scăderilor prea rapide ale glicemiei.

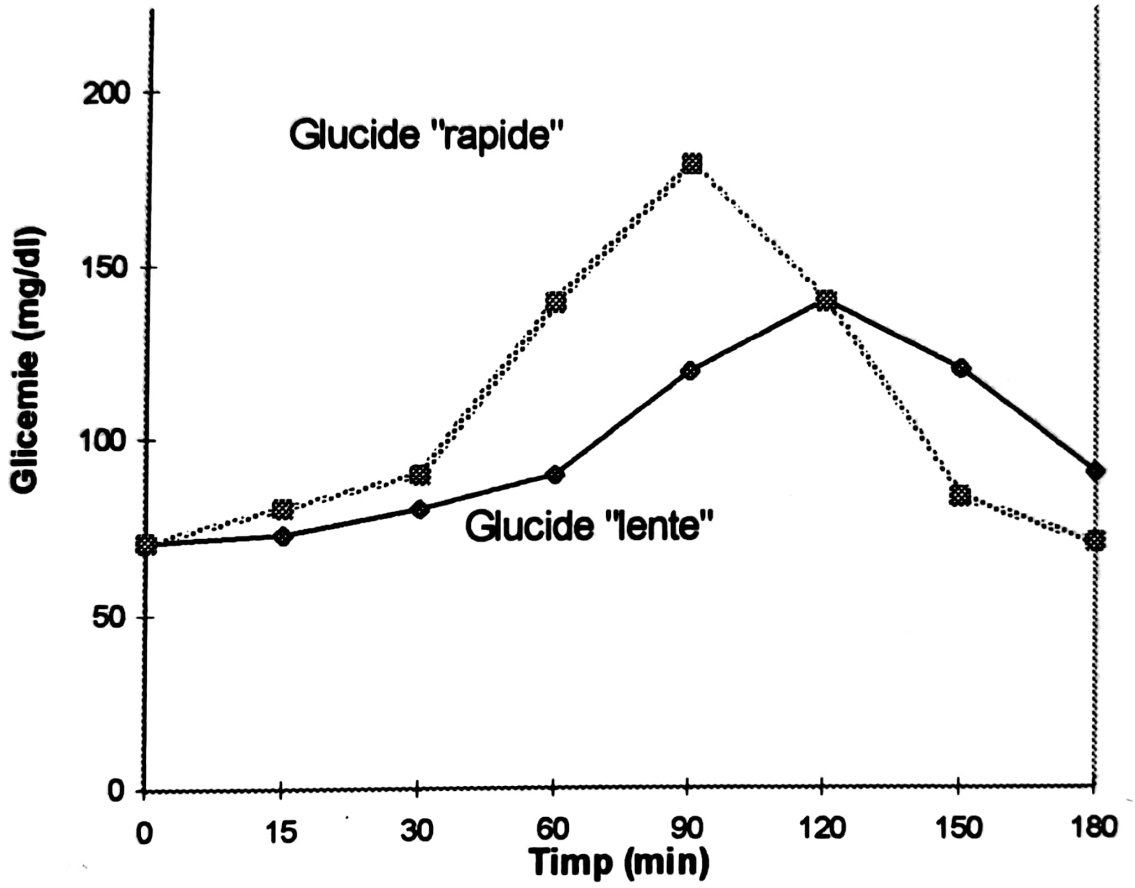


Fig. 2.6. *Efectul hiperglicemiant al glucidelor simple şi compleze*

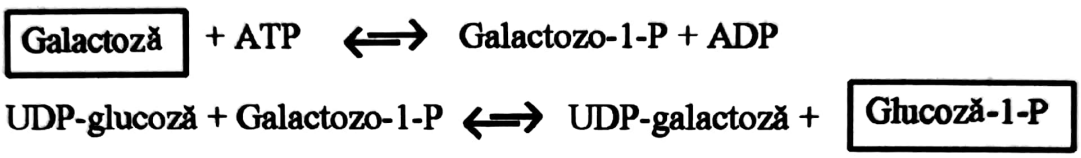
Fructoza care se găseşte în cantităţi importante în fructe sau în zahăr, este un dizaharid alcătuit din câte o moleculă de glucoză şi fructoză. O parte din fructoză este transformată, în ficat, în glucoză. Ca şi glucoza, fructoza este fosforilată în ficat de către fructokinază, reacţie ce necesită prezenţa ATP. Ia naştere fructozo-1-P care este apoi transformată în gliceraldehidă şi dihidroxiacetonă-P, reacţie aflată pe calea fructolizei mediată de aldolază. În absenţa acestei enzime apare tulburarea cunoscută ca "intoleranţa la fructoză", datorată acumulării de fructozo-1-P care duce la depleţia de ATP şi de fosfor anorganic în ficat. La rândul lor, acestea inhibă fosforilarea oxidativă mitocondrială generatoare de ATP. În absenţa ATP, toate funcţiile hepatice sunt alterate, inclusiv funcţionarea pompelor ionice. Celulele se tumefiază ducând la citoliză osmotică.

Scanned with OKEN Scanner

Chiar şi la individul normal capacitatea ficatului de a utiliza fructoza este limitată de nivelul desfacerii fructozo-1-P în gliceraldehidă şi dihidroxiacetonă, excesul de fructoză ducând la depleţia de ATP şi fosfor anorganic.

Utilizarea fructozei la diabetici a fost indicată pe considerentul că metabolizarea ei ar fi relativ independentă de insulină, ceea ce este numai parţial adevărat. Datele noastre experimentale arată că glicemia creşte după ingestia de fructoză aproape tot atât de mult ca după ingestia de glucoză.

Galactoza se poate epimeriza (transforma) în glucoză şi invers, conform reacţilor:

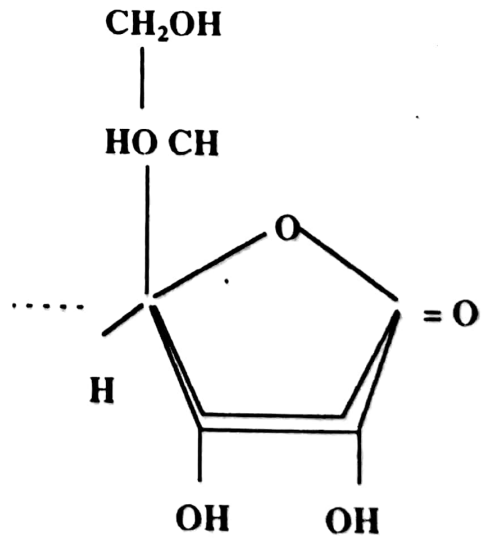


Galactozemia este o boală genetică datorată absenţei enzimei uridiltransferază, care mediază transformarea galactozei în glucoză. Când deficitul este prezent, persoana respectivă nu poate metaboliza galactoza derivată din glucoză. Afecţiunea este severă şi se manifestă prin întârziere mintală, nanism şi afectare hepatică severă.

Reducerea galactozei la galacitol (similar sorbitolului ce apare prin reducerea glucozei) iniţiază formarea cataractei şi determină leziuni cerebrale.

2.2.4. Rolul glucidelor în organism (313; LP: 11, 87, 129)

Deşi glucidele nu reprezintă mai mult de 0,3% din greutatea corpului (aflate în special în glicogenul muscular - cca. 250 g şi cel hepatic - cca. 70 g), ele joacă un rol important multiplu în organism. Trebuie făcută totuşi menţiunea că, deşi procentul de glucide din alimentaţie poate atinge 80% din nevoia calorică, cu excepţia asigurării necesarului de vitamina C (din fructe, legume - surse şi pentru glucide) (fig. 2.7), glucidele pot lipsi totalmente din alimentaţie fără un efect negativ



L Acid Ascorbic
(greutate moleculară 176)

Fig. 2.7. *Structura chimică a vitaminei C*

sesizabil imediat. Acest lucru se datorește faptului că practic toate viețuitoarele sunt capabile să sintetizeze compuși glucidici din diferiți precursori. Acești precursori pot fi aminoacizi, lactat, piruvat și glicerol. Aceasta explică de ce nici un glucid nu este indispensabil alimentației omului. S-a dovedit experimental că omul poate supraviețui fără dificultăți luni de zile consumând numai carne și grăsimi care conțin cantități mici de glucide (sub formă de glicogen).

a) *Rolul structural al glucidelor* este esențial pentru toate țesuturile. Proteinele și enzimele care leagă glucidele sunt prezente în număr mare în toate celulele viețuitoarelor și sunt implicate în numeroase funcții biologice. Derivații fosfat ai monozaharidelor sunt importanți în ciclul transformărilor energetice, iar adenozintrifosfatul (care conține riboză) are rol cheie în înmagazinarea și transferul de energie atât în regnul animal, cât și în cel vegetal.

Acizii nucleici, care controlează biosinteza proteinelor și transferul informației genetice, sunt polimeri cu compuși glucidici. Polizaharidele asociate cu proteine (glicoproteinele) se găsesc în sânge și în diferite secreții, în membranele celulare și în țesutul conjunctiv. Glicoproteinele de pe suprafața celulelor au fost implicate în procesele de recunoaștere ale altor molecule și de adezivitate. De exemplu, hemaglutinina este o moleculă compusă din trei subunități identice, alcătuită din câte 550 aminoacizi și conținând 25% din greutatea lor, glucide. Molecula recunoaște acidul sialic prezent pe glicoproteinele și glicolipidele de pe suprafețele celulelor țintă, mediind ulterior fuzionarea acestora cu membranele virusurilor ori ale celulelor gazdă. Stabilitatea legăturilor proteină-glucid se bazează pe legături de hidrogen și contactele Van der Waals.

b) *Rolul energetic* este esențial, datorită faptului că glucoza reprezintă principalul carburant al tuturor celulelor organismului. Glucoza poate fi utilizată practic de toate țesuturile, iar pentru unele dintre ele (creierul în special, dar și hematiile, celulele medulare renale) reprezintă unica sursă energetică.

Rolul energetic al glucidelor se referă la metabolizarea *glucozei*, moleculă pivot, către care converg toate celelalte monozaharide energetice. Înainte de a fi utilizate, fructoza și galactoza sunt transformate în glucoză.

Având dimensiuni mici (8,6 Å) și fiind lipsită de sarcină electrică, glucoza are o bună difuzibilitate în țesuturi, transportul acesteia prin diferite membrane fiind asigurat de mecanisme eficiente. Pe de altă parte, desfacerea glucozei din glicogenul hepatic sau muscular este rapidă, reprezentând un mecanism de susținere energetică imediată.

Structura moleculei de glucoză, care conține o cantitate mare de oxigen, asigură un aport indirect al acestui element, în momentul în care

Scanned with OKEN Scanner

cheltuiala energetică este mare, depăşind capacitatea susţinută de oxigenul adus pe calea respiratorie. În fine, arderea unei molecule gram de glucoză (180 g) eliberează 686000 calorii, deşeurile acestei arderi fiind moleculele reutilizabile H_2O şi CO_2.

Din metabolizarea unei molecule de glucoză iau naştere 38 de molecule ATP, cea mai mare parte (34 molecule) apărând în etapa fosforilării oxidative (fig. 2.8).

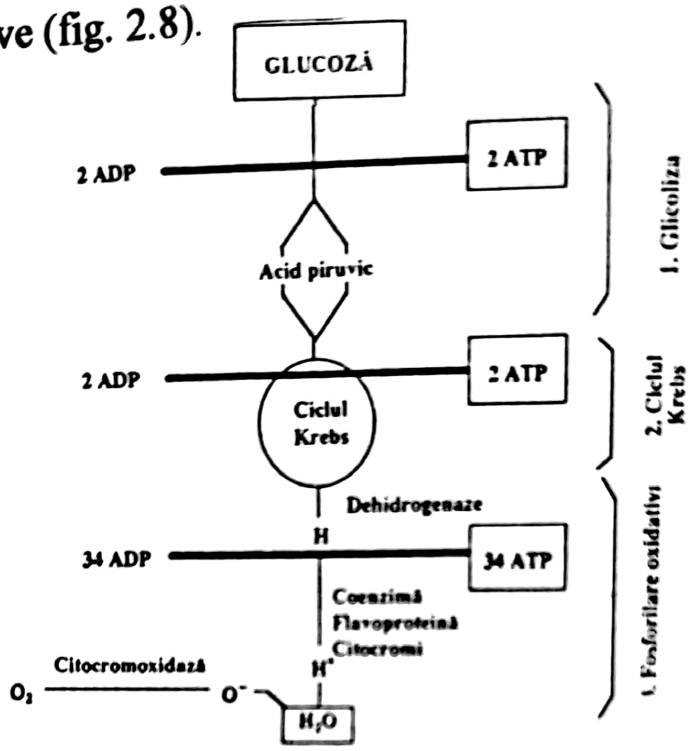


Fig. 2.8 *Generarea moleculelor de ATP prin metabolizarea glucozei*

2.2.5. Distribuţia glucidelor în organism (313; LP: 11,87)

Pool-ul sau "masa comună de glucoză", cum se mai numeşte cantitatea de glucoză din organism, este apreciat la cca. 250 mg/Kg corp (17,5 g pentru o persoană de 70 Kg). El exprimă echilibrul dintre glucoza consumată continuu în ţesuturi şi cea produsă continuu în ficat sau preluată din intestin, în circulaţie. Când concentraţia glucozei este constantă, producţia şi utilizarea sunt egale.

Întrucât *turnover*-ul glucozei în 24 h este de cca. 180 g (100-120 mg/Kg corp/oră) rezultă că cele 17,5 g de glucoză existente la un moment dat în lichidele organismului reprezintă numai 10% din cantitatea necesară în 24 ore. Dacă luăm în calcul glucidele de rezervă aflate în muşchi (cca. 250 g) sau în ficat (70 g) în totalitate, glucidele existente la un moment dat în organism nu pot asigura necesarul energetic decât pentru ceva mai mult de 24 ore. Să menţionăm faptul că cea mai importantă cantitate de glicogen (cca. 2/3 din total) se află în muşchi. Ea nu poate fi utilizată decât local, neputând fi transportată în sânge pentru eventuala corectare a unei hipoglicemii.

Scanned with OKEN Scanner

Datorită marii difuzibilităţi a glucozei, după injectarea sa i.v., ea se distribuie rapid în toate sectoarele hidroosmolare ale corpului. Repartiţia însă este inegală datorită vitezei diferite de transport a glucozei prin diferite membrane biologice.

2.2.6. Transportul monozaharidelor prin membranele celulare (297, 358, 470, 475, 476; LP: 129, 219)

În multe ţesuturi glucoza pătrunde în celulă printr-un mecanism de difuziune facilitată, mediat de un transportor hexozic, care nu consumă energie şi nu necesită un cotransport ionic. Acest sistem transportor nu este reglat de insulină. Dintre ţesuturile insulinoindependente care beneficiază de un asemenea transport menţionăm: celulele cerebrale, hematiile, celulele insulelor Langerhans. Deşi creierul este considerat ca un sistem tisular insulino-independent, acest organ nu mai poate fi totuşi etichetat ca insulino-insensibil. Creierul conţine insulină şi receptori insulinici, deşi rolul lor fiziologic la acest nivel nu este încă bine clarificat.

Transportorii de glucoză, prescurtat GLUT ("glucose transporters") reprezintă o clasă de proteine specializată pentru transportul glucozei în diferite seturi celulare. În linii mari există două tipuri de transportori pentru glucoză: (1) unul este transportul pasiv, independent de transportul de Na^+, prezent practic în toate celulele organismului, şi (2) cotransportul de glucoză dependent de Na^+ (transportul activ) care foloseşte potenţialul electrochimic realizat de Na^+ pentru trecerea glucozei în celulă.

(1) Cel mai important transport este cel de tip "*facilitator*" (pasiv), independent de Na^+. În această categorie au fost identificate cel puţin 5 clase de transportori numerotaţi de la 1 la 5 (tabelul 2.9).

Tabelul 2.9. *Transportorii de glucoză (GLUT) prin mecanism facilitator, independent de Na^+**

Transportor	*Ţesutul deservit***	*Număr aminoacizi****	*Greutate moleculară*	*Localizare cromozomială*	*Capacitate Km*
GLUT1	Creier, eritrocite, fibroblaşti,miocite	492	55	1p35->p31.3	1-3 mM
GLUT2	Ficat, celule B	524	58	3q26.1->q26.3	5-7 mM
GLUT3	Creier, fibroblaşti	496	54	12p 13.3	-
GLUT4	Adipocit, muşchi, miocard	509	55	17p 13	1-3 mM
GLUT5	Intestin subţire	501	50	1p32 ->p22	-

* - Co-transportul Na^+/glucoză (664 aminoacizi, 75 Kd), dependent de cromozomul 22q11

** - Sunt indicate ţesuturile predomiant deservite de aceşti transportori, care pot fi prezenţi în cantităţi mici şi în alte ţesuturi.

*** - Între diferitele tipuri de transportori există o identitate structurală de 50-65%.

Scanned with OKEN Scanner

Principalele ţesuturi insulino-dependente (ficatul, muşchiul şi ţesutul adipos) posedă un sistem de transport al glucozei accelerat de către insulină. Se pare că viteza maximă de transport a glucozei (Vmax) mediată de insulină se datoreşte creşterii numărului transportorilor de glucoză din membrana plasmatică a acestor celule şi nu de creşterea ritmului acţiunii transportorilor. Interesant de notat că GLUT1, 3 şi 5 se găsesc prezenţi în membrana celulelor; GLUT2 şi 4 se găsesc în interiorul celulelor, de unde sunt translocaţi către membrană printr-un mecanism declanşat de legarea insulinei pe receptorul ei specific.

Secvenţele de acţiune a insulinei asupra transportului glucozei ar fi următoarele: (a) legarea insulinei de receptorul din membrana celulară; (b) declanşarea unui semnal (mesager) intracelular; (c) deplasarea transportorului glucozei către membrana celulară; (d) fuzionarea transportorului cu membrana celulară şi captarea unei molecule de glucoză; (e) transportarea moleculei de glucoză în celulă. Principala acţiune a insulinei este aceea de a mobiliza transportorii de glucoză din interiorul celulei către membrană. Cei 492 aminoacizi ce alcătuiesc acest tip de transportor prezintă 12 domenii transmembranare. Ciclul cinetic de transport prevede modificări conformaţionale în interiorul unei proteine (sau a mai multor proteine transmembranare) care permit legarea şi eliberarea moleculei de glucoză. Din modul de funcţionare al proteinelor transportoare rezultă că ele reprezintă o clasă de molecule transmembranare, cu o mare flexibilitate internă.

Deşi ficatul face parte din ţesuturile insulino-dependente, se pare că dependenţa de insulină se referă nu atât la transportul prin membrana celulară (care pare a fi insulino-indepedent), cât la metabolizarea glucozei şi depozitarea sub formă de glicogen sau transformarea în compuşi lipidici.

(2) Al doilea mecanism de transport transmembranar al glucozei include sistemul care efectuează simultan translocarea de zaharuri şi cationi (Na^+ şi/sau H^+). Pentru acest motiv, proteinele implicate în acest proces sunt numite cotransportori glucide/ioni. Principalele celule în care acţionează acest tip de transport sunt celulele epiteliului tubular renal (prin care se reabsorb cele cca. 170 g de glucoză filtrate în 24 h) şi cele ale epiteliului intestinal (prin care se absorb cele cca. 350 g monozaharide rezultate din digestia glucidelor ingerate).

Elementele caracteristice acestui sistem transportor sunt: a) transportorul activ (consumator de energie, mediat de Na^+-K^+-ATPază) primar al Na^+ şi H^+; b) reglarea gradientului electrolitic de Na^+ sau H^+; c) transportul ionilor de-a lungul acestui gradient; d) antrenarea în acest flux şi a moleculelor de glucoză.

Scanned with OKEN Scanner

Cotransportorul proteic trebuie să prezinte două situsuri de legare, unul pentru cation, altul pentru glucid. De exemplu, sistemul cotransport intestinal Na--D-glucoză conţine situsuri de legare atât pentru Na^+, cât şi pentru D-glucoză. Situsurile de legare trebuie să fie accesibile de pe ambele suprafeţe ale membranei. În această ultimă categorie există 2 tipuri de proteine transportoare: unul cu afinitate mare dar capacitate mică de transport (Km = 0,3 mM), prezent în rinichi şi intestine; altul cu afinitate mică dar capacitate mare de transport (Km = 2-6 mM) prezent în rinichi. Aceşti transportori sunt inhibaţi de fluorizină, dar nu sunt influenţaţi de insulină. Defectul genetic în structura acestor transportori se întâlneşte în "diabetul renal" sau în "intoleranţa la glucoză-galactoză".

Cotransportorul ion/glucid reprezintă numai 1% sau mai puţin din toate proteinele prezente în membrana citoplasmatică, astfel încât punerea lor în evidenţă este dificilă. S-a sugerat că proteina transportoare are ca situs de legare a glucozei restul *lizinei*, iar ca situs de legare a Na^+, restul *tirozinei*. Proteina este asimetrică faţă de planul membranei, având o greutate moleculară între 110000 şi 343000 daltoni în funcţie de specie.

Ritmul cotransportului de glucoză este relativ lent, de $1\text{-}10^2$ s^{-1}. Spre comparaţie, transportul prin transportori tubulari realizează un ritm de $10^2\text{-}10^5$ s^{-1}, iar cel prin canale ionice, de $10^6\text{-}10^8$ s^{-1}. Ritmul mai lent al cotransportului glucoză/ioni s-ar putea datora nevoii realizării modificărilor conformaţionale prin care să se expună succesiv situsurile de legare ale cationului şi respectiv glucidului (în speţă, glucozei).

La bacterii acţionează alte două tipuri de transport neîntâlnite la om - unul necesită legarea proteică, altul fosforilarea prealabilă a glucozei.

2.2.7. Concentraţia glucozei în diferite compartimente (LP: 11, 87, 219)

Datorită eficienţei diferite a transportului prin membranele biologice, concentraţia de glucoză va prezenta particularităţi a căror semnificaţie nu se cunoaşte cu precizie. Concentraţia intracelulară (i.c.) a glucozei este de cca. 20 mg/dl, faţă de 80 mg/dl în afara celulei (e.c.). Această valoare mai mică în celulă se datoreşte faptului că aici glucoza este continuu metabolizată. Se ştie că ea poate fi utilizată de orice tip de celulă, iar pentru unele celule (celulele nervoase şi hematiile, în primul rând) ea este singura sursă energetică.

Nu se ştie mult despre concentraţia glucozei în diferitele compartimente ale celulei. Se cunoaşte că acestea cuprind diferite structuri şi organite, organizate spaţial şi dotate enzimatic, în raport cu funcţiile pe care le îndeplinesc în economia celulei. Aceste compartimente sunt: membrana celulară externă, aparatul Golgi, reticulul endoplasmatic (neted şi rugos), membrana mitocondrială externă, spaţiul intermembranar,

Scanned with OKEN Scanner

membrana mitocondrială internă, matricea, lizozomii, particulele de amidon şi glicogen, matricea nucleară, proteinele structurale şi citozolul. Diferitele căi metabolice operează în unul sau două din compartimentele menţionate. În aceste compartimente enzimele sunt dispuse secvenţial sub formă de complexe enzimatice ("metaboloni"). Principalele complexe enzimatice intracelulare sunt următoarele: biosinteza DNA; biosinteza RNA; biosinteza proteică; biosinteza de glicogen; biosinteza de purine; biosinteza de pirimidine; metabolismul aminoacizilor; biosinteza lipidelor; biosinteza sterolilor; glicoliza; ciclul acizilor tricarboxilici; oxidarea acizilor graşi; transportul de electroni; biosinteza de antibiotice; ciclul ureic; degradarea AMP ciclic.

Evident, compartimentele în care se găsesc enzimele glicolizei sau ale biosintezei de glicogen vor prezenta şi concentraţii mai mari de glucoză.

Dinamica vie a metabolismului i.c. al glucozei face ca informaţiile privind concentraţia acesteia la un moment dat în celulă să fie dificil de obţinut. Existenţa unui sistem de transport transmembranar al glucozei, acţionat de insulină, face ca valoarea de moment a glucozei să fie influenţată de eficienţa sistemului transportor. Aceste date explică de ce concetraţia i.c. a glucozei nu evoluează paralel cu cea e.c. a glucozei.

De această deosebire posibilă trebuie să se ţină seama atunci când interpretăm valoarea glucozei sanguine (determinată în spaţiul extracelular) în vederea explicării unei simptomatologii sugestive de neuroglicopenie; sau dimpotrivă, absenţa acestora atunci când valoarea glucozei sanguine ar justifica apariţia fenomenelor neuroglicopenice.

2.2.8. Glucidele ca rezervă energetică (313, 410; LP: 11, 129)

Deşi forma obişnuită de depozitare energetică este reprezentată de trigliceridele din ţesutul adipos, cantităţi mai mici de energie sunt înmagazinate şi sub forma glicogenului care prezintă o serie de proprietăţi fiziologice ce îi justifică existenţa. În primul rând, trigliceridele nu pot fi tot atât de rapid hidrolizate ca glicogenul; în al doilea rând, trigliceridele, spre deosebire de glicogen, nu pot fi folosite ca surse de energie în absenţa oxigenului; în fine, lipidele nu pot fi transformate rapid în glucoză pentru a putea menţine glicemia sanguină necesară susţinerii metabolismului cerebral.

Pe de altă parte, stocarea glucozei sub formă de glicogen evită încărcarea osmotică excesivă a celulelor hepatice care ar apărea prin prezenţa unor concentraţii mari de glucoză.

Uşurinţa cu care este sintetizat glicogenul în muşchi şi ficat se datoreşte faptului că adăugarea de unităţi de glucoză se face pe moleculele

Scanned with OKEN Scanner

de glicogen deja existente în celulă. În plus, caracterul "ramificat" al moleculei de glicogen permite ca atât captarea de glucoză, cât şi eliberarea ei din molecula de glucoză să se facă la nevoie, simultan în mai multe locuri.

Sinteza primei molecule de glicogen are loc, se pare, cu ajutorul "glicogeninului", o proteină celulară capabilă să se autoglicozileze, folosind UDP-glucoza pentru a se lega de restul tirozinic al proteinei. Glicogenin-glucoza reprezintă substratul pe care glicogen-sintetaza fixează apoi molecule de glucoză. Pe măsură ce molecula de glucoză creşte, activitatea glicogen-sintetazei diminuă, limitând creşterea excesivă a stocurilor glicogenice (efect de feed-back negativ).

Sinteza glicogenului este reglată de glicogen-sintetază, în timp ce degradarea glicogenului este reglată de glicogen-fosforilază. Când una este activată, automat, cealaltă este inhibată.

Întrucât pătrunderea glucozei în celulă inhibă fosforilaza *a* (cea care mediază desfacerea glicogenului), se poate considera că această enzimă funcţionează în celula hepatică ca un adevărat "senzor pentru glucoză" după modelul glucokinazei, prezent în celula β-pancreatică (fig. 2.9).

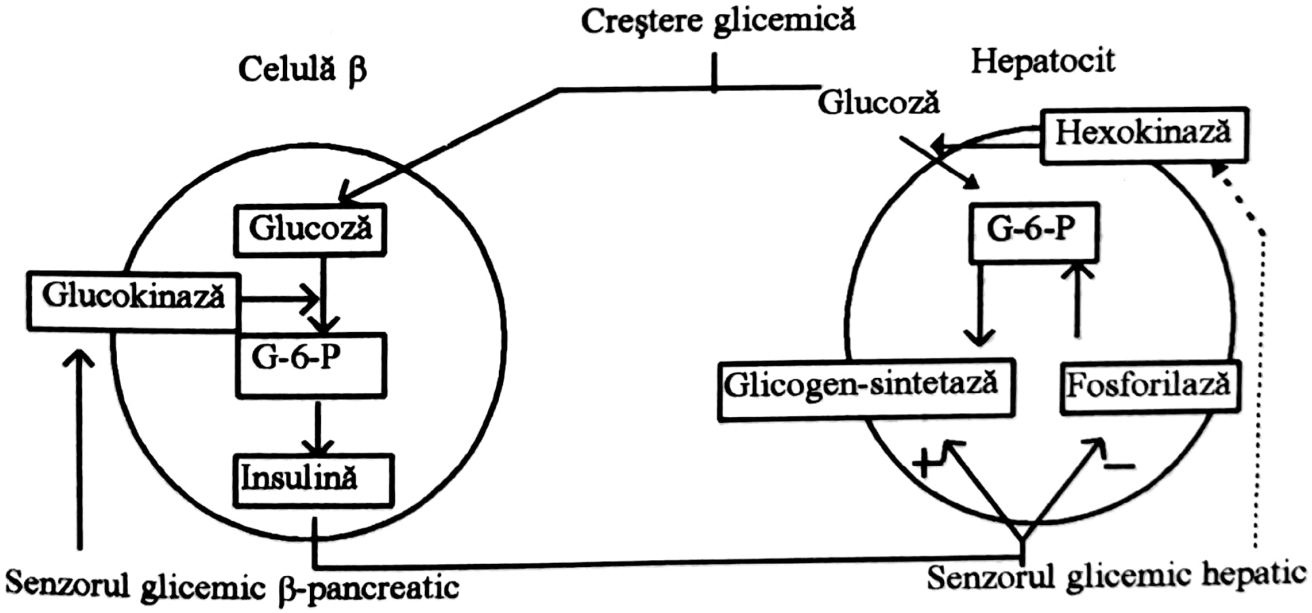


Fig. 2.9. ***Rolul de "senzor glicemic" este jucat în celula β de glucokinază, iar în hepatocit de fosforilaza a. Activarea fosforilazei de către glucoză inhibăglicogenoliza. Insulina stimulată de glucoză, activează la rândul ei glicogen-sintetaza, care creşte sinteza hepatică a glicogenului***

Scanned with OKEN Scanner

2.2.9. Căile de metabolizare ale glucozei (313, 330, 336; LP: 11, 87, 129)

Toate celulele corpului pot folosi glucoza, atât pentru a produce energie, cât şi pentru a îndeplini alte funcţii. Încorporarea ei în diferiţi compuşi, de regulă proteici (glicoproteine), face parte dintre acestea. Când glucoza intră în celulă, ea este imediat fosforilată în glucozo-6-fosfat. Apoi glucoza ia una din căile de metabolizare, specifice celulei şi momentului funcţional al acesteia.

a) Glicoliza

Fosforilarea glicogenului duce la eliberarea din molecula sa a glucozo-1-fosfat, care este rapid izomerizată în glucozo-6-fosfat. Aceasta din urmă mai poate proveni din captarea glucozei din circulaţie, fosforilarea ei făcându-se cu ajutorul ATP. O altă sursă de glucoză este neoglucogeneza.

Glicoliza anaerobă (calea Embden-Meyerhof) cuprinde o serie de secvenţe metabolice care duc la formarea de acid piruvic şi acid lactic, paralel cu producerea a 2 molecule ATP (fig. 2.10).

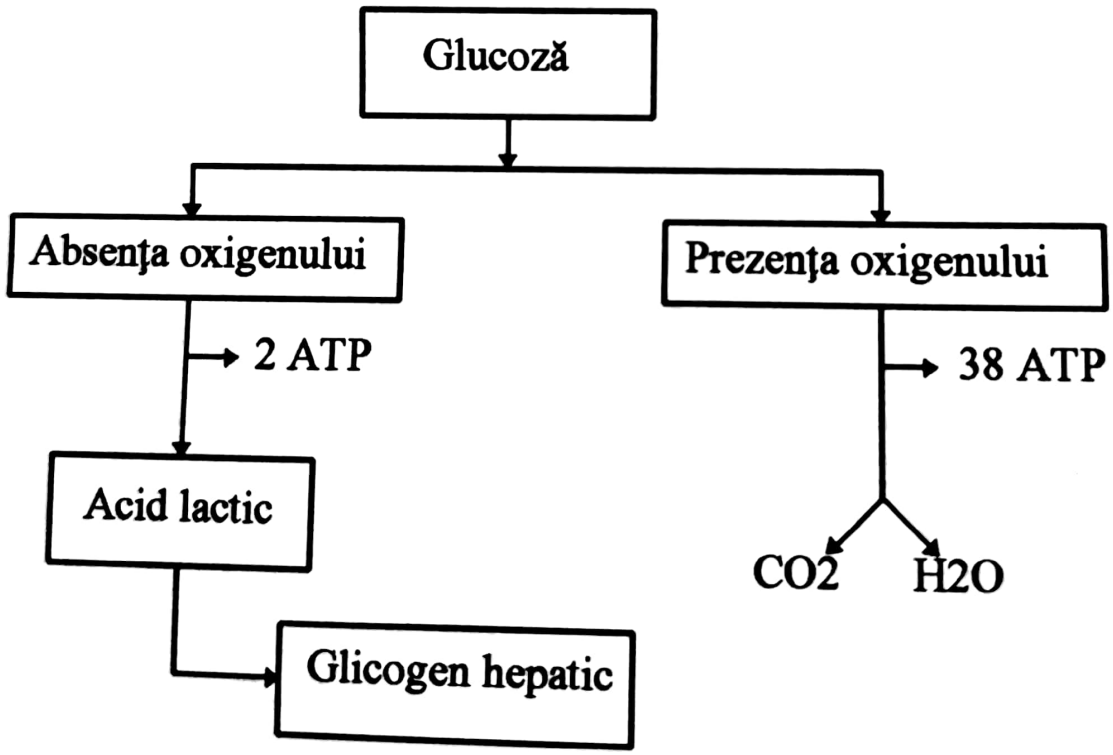


Fig. 2.10. *În prezenţa oxigenului metabolizarea completă pe calea oxidativă a glucozei generează 38 mol ATP, faţă de numai 2 mol ATP produse prin glicoliza anaerobă, până la acidul lactic*

Deşi prima secvenţă a metabolizării glucozei, reprezentată de glicoliza anaerobă, are o eficienţă energetică mică, ea reprezintă o cale de

asigurare a producţiei energetice în situaţiile în care cantitatea de oxigen este mică. În hematii această cale este singura operantă, chiar în prezenţa oxigenului. Acidul lactic produs în acest proces metabolic, este transportat la ficat şi utilizat pentru resinteza de glicogen.

Glicoliza anaerobă prevede clivarea moleculei fructozo-1,6-difosfat în 2 trioze fosfat; izomerizarea celor două molecule le face metabolic echivalente.

Reacţia oxidativă a glucozei catalizată de triozo-fosfat dehidrogenază transformă echivalentul reducător din trioză în NAD^+ cu formare de NADH. Energia eliberată în această etapă oxidativă este conservată prin captarea unui fosfat anorganic şi introducerea lui în 1,3-difosfoglicerat. Acesta la rândul lui transferă grupul fosfat pe ADP, formând ATP şi 3-fosfoglicerat. După mutarea fosfatului restant la poziţia 2, produsul este deshidratat de către enolază, producând al doilea intermediar înalt energetic al glicolizei, fosfoenolpiruvatul. Acesta cedează o moleculă fosfat formând din ADP o moleculă de ATP şi piruvat. Astfel, fiecare din cele două trioze formate prin clivarea hexozei vor genera câte două molecule ATP. În ansamblu, glicoliza a 1 mol glucoză va genera 4 mol ATP. Întrucât însă 2 mol ATP sunt necesari convertirii glucozei în fructozo-1,6-difosfat, bilanţul net al glicolizei va fi de 2 mol ATP/1 mol glucoză utilizată.

Funcţia oxidativă a glucozei depinde de transformarea NAD^+ în NADH. Pentru ca această cale să continue, este nevoie de o permanentă regenerare a NAD^+. În absenţa oxigenului, aceasta este îndeplinită de lactat-dehidrogenază, care acceptă hidrogenul din NADH transferându-l piruvatului format ca produs final al reacţiilor căii triozo-fosfat. NAD^+ format poate apoi fi reciclat pentru reacţiile oxidative ale triozo-fosfat-dehidrogenazei şi lactatului, care este punctul terminus al glicolizei anaerobe. În acest fel, nu există o modificare netă a cuplului NAD^+-NADH, întrucât reacţiile oxido-reducătoare ale triozofosfat-dehidrogenazei şi lactat-dehidrogenazei sunt cuplate într-un sistem intern compensat.

Glicoliza aerobă este reprezentată de continuarea căii glicolitice în prezenţa oxigenului (aerobioză), care duce la generarea în ciclul acizilor tricarboxilici şi în fosforilarea oxidativă, a 34 mol ATP.

Oxidarea completă a piruvatului produs în cursul glicolizei se face pe calea metabolică comună, către care converg şi ceilalţi compuşi energetici (lipidici şi proteici) şi cunoscut sub numele de ciclul acidului citric sau ciclul Krebs. Înainte de a intra în ciclu, piruvatul trebuie să difuzeze din citoplasmă în mitocondrie. Prima etapă premergătoare intrării în ciclul acizilor tricarboxilici este transformarea piruvatului în acetil-CoA. Acesta mai poate proveni şi din alte surse, lipidice sau proteice.

Scanned with OKEN Scanner

Acetatul introdus în acest ciclu sub forma sa activată ca ester al coenzimei A, este acetil-CoA. Importanţa ciclului Krebs este aceea că el reuneşte într-o cale finală toate cele trei metabolisme, reprezentând o placă turnantă din care pot merge diferiţii compuşi produşi pe diferite căi metabolice (fig. 2.11).

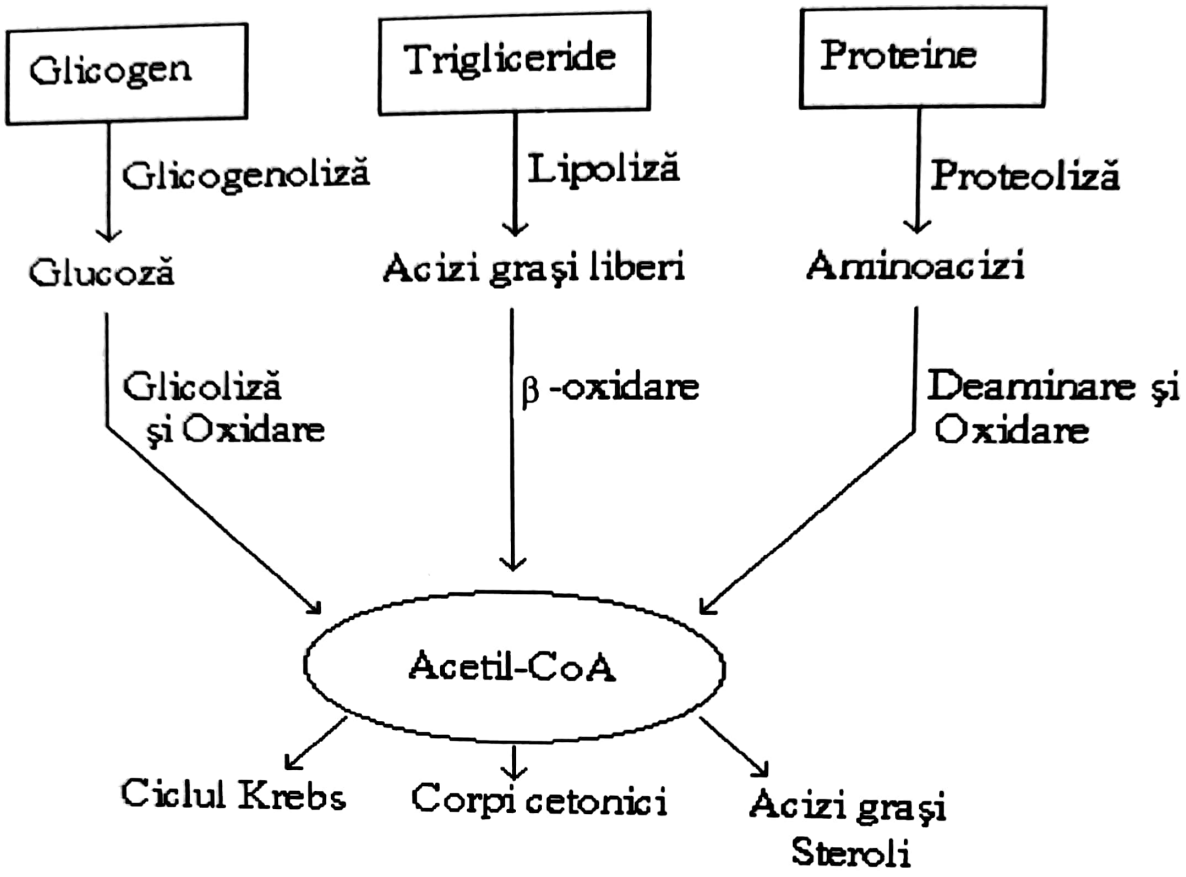


Fig. 2. 11. *Locul central al acetil-CoA în integrarea metabolismelor*

Funcţia ciclului acizilor tricarboxilici este aceea de a elibera treptat electronii care vor fi apoi utilizaţi în fosforilările oxidative postciclu. Totuşi, spre deosebire de glicoliza anaerobă, procesul este *ireversibil*, adică se desfăşoară într-o singură direcţie. Nu există nici o cale de resinteză a acetatului din compuşii finali (CO_2 şi H_2O). O altă deosebire faţă de glicoliza anaerobă este aceea că reacţiile căii sunt înlănţuite circular. În acest ciclu, produsul iniţial reapare la capătul său. În termenul bilanţului atomilor de carbon, procesul constă esenţialmente în combinarea unui compus cu 2 atomi de carbon (acetatul) cu un compus cu 4 atomi de carbon (oxal-acetatul) pentru a produce un compus cu 6 atomi de carbon (izocitratul) ce este oxidat şi decarboxilat, rezultând un intermediar cu 5 atomi de carbon (alfacetoglutaratul). După o nouă decarboxilare oxidativă rezultă o unitate cu 4 atomi de carbon (succinatul), care după oxidare şi rearanjare este transformat în produsul cu 4 atomi de carbon original, oxalacetatul, de unde ciclul va urma o nouă tură.

Scanned with OKEN Scanner

În ciclul acizilor tricarboxilici, ATP poate fi generat direct numai într-o singură etapă. Rolul său energetic constă în extragerea atomilor de H^+ şi electronilor din acetat şi transferarea lor pe lanţul respirator. Prima decarboxilare este catalizată de izocitrat-dehidrogenază, care transferă o pereche de electroni către NAD, producând CO_2 şi NADH. A doua decarboxilare, din următoarea fază, produce de asemenea, CO_2 şi NADH. Enzima catalizantă este α-ketoglutarat-dehidrogenaza, în prezenţa tiaminei. Succinil-CoA, care rezultă în ciclu, transferă grupul său tio, înalt energetic, la un alt intermediar înalt energetic, guanozintrifosfatul (GTP), care poate fi interconvertit la ATP în interiorul mitocondriei. Este singura etapă în ciclu unde este generată direct o moleculă ATP. Celelalte etape oxidative ale ciclului, care furnizează electroni lanţului respirator, acţionează prin intermediul FAD, care preia calea oxidativă.

Eficienţa energetică a ciclului acizilor tricarboxilici rezultă din faptul că fiecare moleculă NADH sau $FADH_2$ generată în cursul reacţiilor oxidative poate fi oxidată direct prin transportul de electroni prin situsurile de cuplare cu fosforilarea oxidativă. Astfel, pentru fiecare mol de acetil-CoA convertit la citrat şi apoi la izocitrat vor rezulta indirect următoarele molecule ATP:

- izocitrat ⟶	α-Ketoglutarat + CO_2 + NADH	3 ATP
- α-ketoglutarat ⟶	succinil ~ CoA + CO_2 + NADH	3 ATP
- succinil ~ CoA ⟶	succinat + GTP	1 ATP
- succinat ⟶	fumarat + $FADH_2$	2 ATP
- malat ⟶	oxalacetat + NADH	3 ATP
		12 ATP

b) Calea hexozomonofosfat (HMP).

Aceasta se mai numeşte calea fosfogluconat şi reprezintă o ramificaţie metabolică a bazei căii glicolitice, care are ca semnificaţie funcţională: producerea de NADP indispensabil funcţionării atât căii glicolitice principale, cât şi unor sinteze care au loc în organism (acizi graşi, steroli).

Calea HMP porneşte prin oxidarea glucozo-6-fosfatului, în acidul fosfogluconat corespunzător, urmată de decarboxilarea oxidativă pentru a produce compuşi pentozici (ciclul se mai cheamă şi pentozofosfat). Un atom de carbon este eliminat din molecula glucozei sub formă de CO_2.

Prin acţiunea enzimelor dehidrogenazice este generată coenzima redusă nicotin-adenin-dinucleotidfosfat (NADPH). Aceasta este un cofactor esenţial pentru sinteza de acizi graşi (fig. 2.12). Compuşii pentozofosfaţi sunt transformaţi printr-o serie de reacţii complicate către hexozofosfaţii iniţiali sau către sinteza de nucleotide.

Scanned with OKEN Scanner

Gradul lipogenezei în ţesutul adipos este direct legat de funcţia şuntului HMP. Oxidarea glucozei pe această cale este puternic stimulată de insulină.

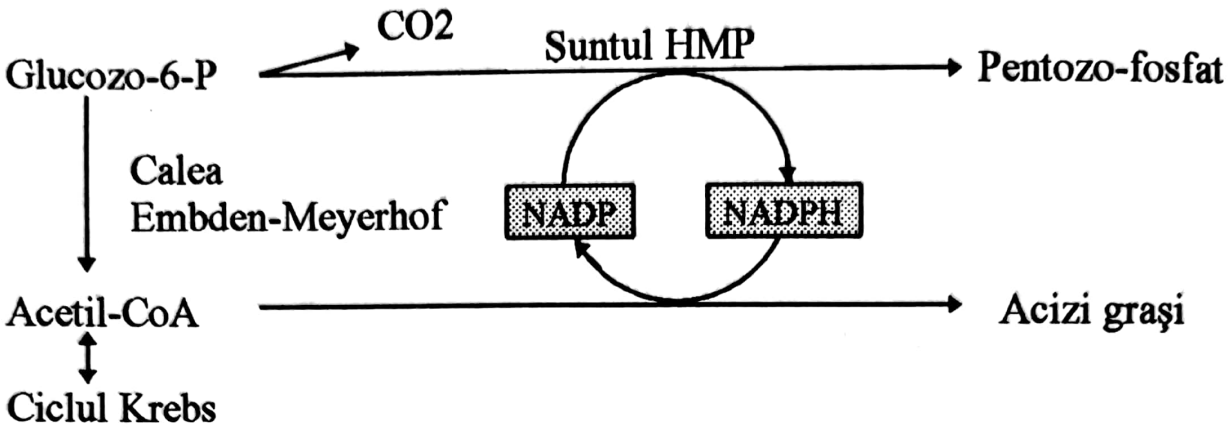


Fig. 2.12. *Calea hexozo-monofosfat (HMP)*

c) Glicogenogeneza

În perioada postprandială, când disponibilitatea de glucoză este mai mare decât consumul periferic, o parte din glucoză este depozitată în ficat, muşchi şi mai puţin în alte celule, sub formă de glicogen. După pătrunderea în celula hepatică, glucoza este transformată în glucozo-6-fosfat. Transformarea este mediată de glucokinaza specifică ţesutului hepatic, care este insensibilă la insulină. În muşchi, transformarea glucozei în glucozo-6-fosfat este mediată de hexokinază.

Glucozo-6-P este transformată în glucozo-1-P printr-o izomerază, denumită fosfoglucomutază, în prezenţa magneziului. Această izomerizare se face în două etape, cu formarea tranzitorie a glucozo-1,6-disfosfat.

Glucozo-1-P este transformat în uridin-difosfatglucoză (UDPG) graţie uridin-difosfoglucozo-pirofosforilazei în prezenţa uridin-trifosfatului (UTP).

Uridin-difosfoglucoza (UDPG) cedează glucoza sa unui lanţ polizaharidic (măreşte molecula de glicogen), iar UTP rămas liber este retransformat în ATP. Polimerizarea UDPG este asigurată de enzima glicogensintetază, cu formarea legăturilor α-1,4- prin care molecula de glicogen este alungită. Glicogen-sintetaza se găseşte sub două forme interconvertibile: una activă (A), independentă de cantitatea de glucozo-6-fosfat; alta slab activă (B) dependentă de concentraţia de glucozo-6-fosfat. Activarea glicogen-sintetazei *B* în glicogen-sintetază *A* se face graţie unei sintetaz-fosfataze (fig. 2.13).

Formarea ramificaţiilor 1-6 se face sub acţiunea enzimei de ramificaţie: 1-4 1-6 transglucozidază. Când lanţul principal atinge 10 unităţi

glucozil-1-4, un fragment de cca. 7 unităţi este transferat pe poziţia 6 a unor unităţi pentru a forma un lanţ lateral.

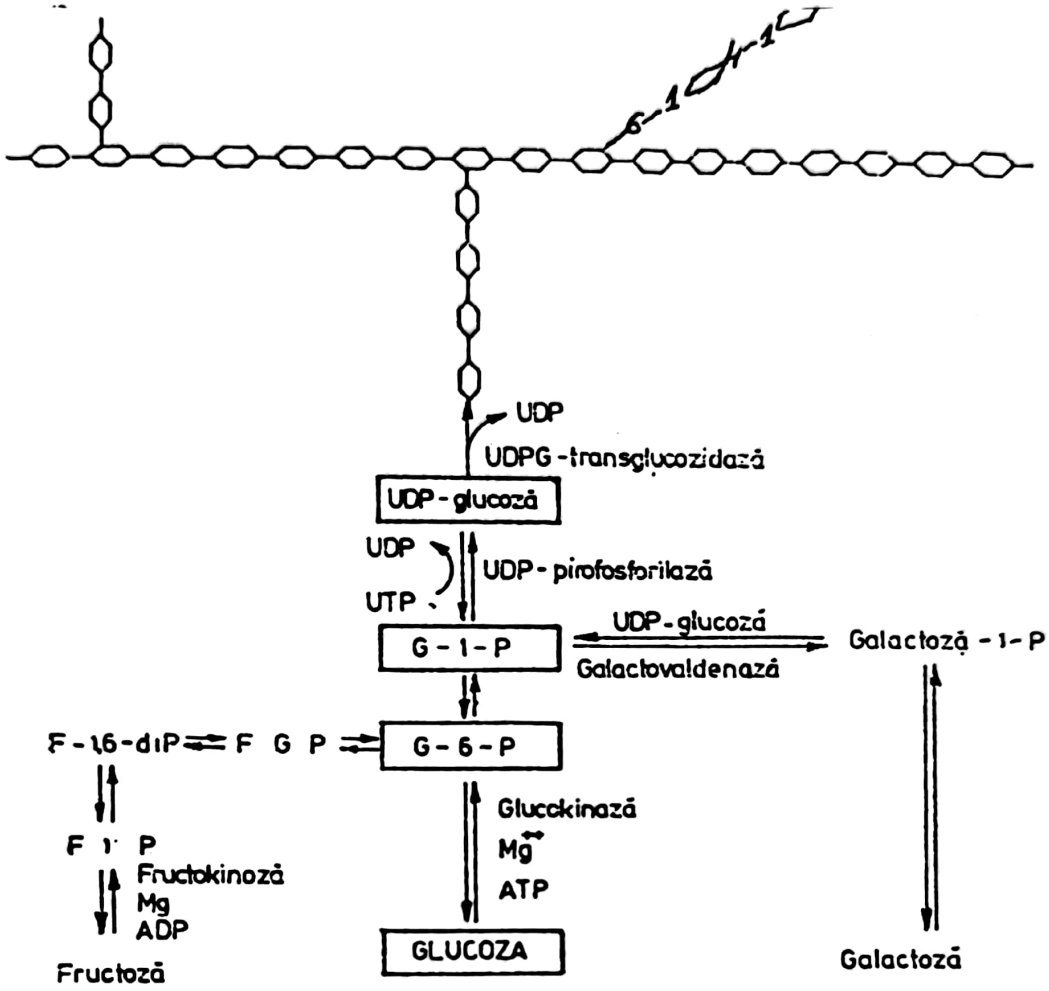


Fig. 2.13. *Schema biosintezei glicogenului (în lanţul de sus prezintă şi o ramificaţie de tip 1-6)*

d) Neoglucogeneza

Când metaboliţii energetici circulanţi sunt în exces, depăşind nevoile de moment ale organismului, o parte din intermediarii glucidici, dar şi din intermediarii lipidici şi proteici sunt transformaţi în glucoză şi depozitaţi sub formă de glicogen. Evident, sinteza glucozei poate porni de la fructoză şi galactoză, după ce acestea sunt în prealabil transformate în fructozo-1-fosfat sau fructozo-6-fosfat sau în galactozo-1-fosfat.

Acidul lactic este unul din principalii intermediari glucidici reconvertiţi eficient în glicogen la nivelul ficatului. Transformarea are loc pe calea ciclului Cori. Acidul lactic produs în muşchi sau în hematii este adus pe calea circulaţiei portale la ficat, unde va duce în final, la formare de glicogen (fig. 2.14). Şi alţi intermediari glucidici ca acidul piruvic, dioxiacetona, gliceraldehida etc. pot şi ei să participe, într-o măsură mai limitată, la sinteza de glicogen.

Scanned with OKEN Scanner

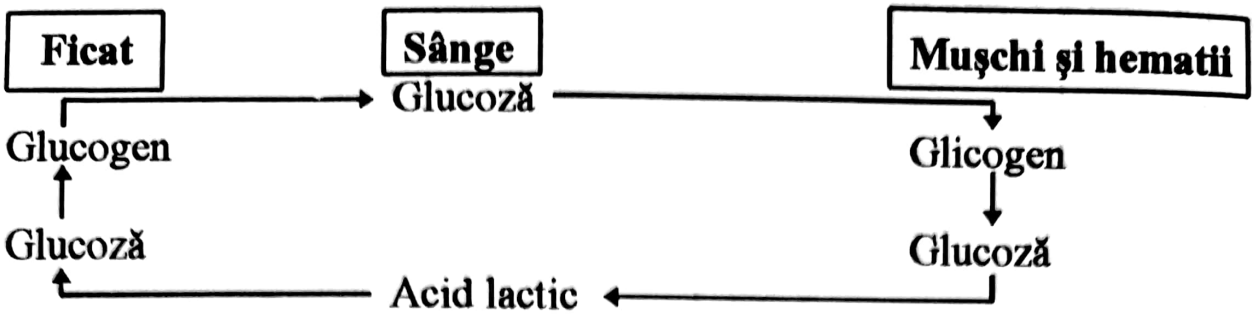


Fig. 2.14. *Ciclul Cori de transformare a acidului lactic în glicogen*

Neoglucogeneza din proteine este un proces important prin intermediul căruia aminoacizii glucoformatori (glicocolul, alanina, serina, cistina, acidul aspartic, acidul glutamic, ornitina, prolina, hidroxiprolina, treonina, valina şi arginina) pot fi transformaţi în final, în molecula de glucoză. Toţi aminoacizii glucoformatori (fig. 2.15), cu excepţia prolinei şi oxiprolinei sunt aminoacizi cu lanţuri drepte.

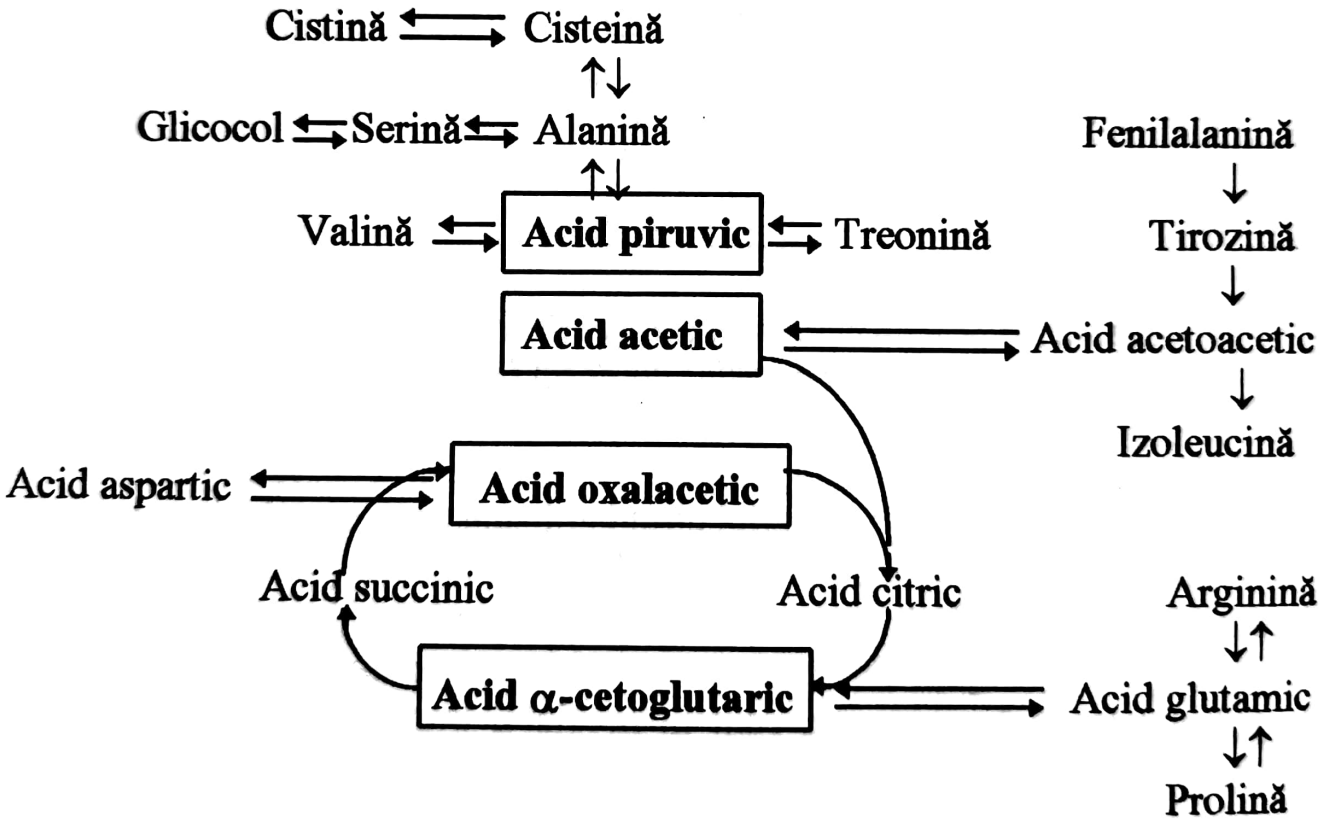


Fig.2.15. *Aminoacizii glucoformatori şi cetoacizii rezultaţi din dezaminarea lor; relaţia cu intermediarii ciclului Krebs (în casete).*

Valoarea glucogenetică a proteinelor este proporţională cu conţinutul lor în aminoacizi glucoformatori (80% pentru gliadină, 48% pentru cazeină etc.). Din 100 g proteine se pot forma 58 g glucoză. Această transformare este neeconomicoasă din punct de vedere biologic, motiv

Scanned with OKEN Scanner

pentru care, în mod obişnuit, ea se desfăşoară numai în anumite situaţii. Transformarea proteinelor în glucoză, apoi în glicogen se datoreşte faptului că aminoacizii glucoformatori produc prin dezaminare, cetoacizi. Un rol cantitativ important în mecanismul de transformare aminoacizi-glucoză, este jucat de ciclul alanină-glucoză.

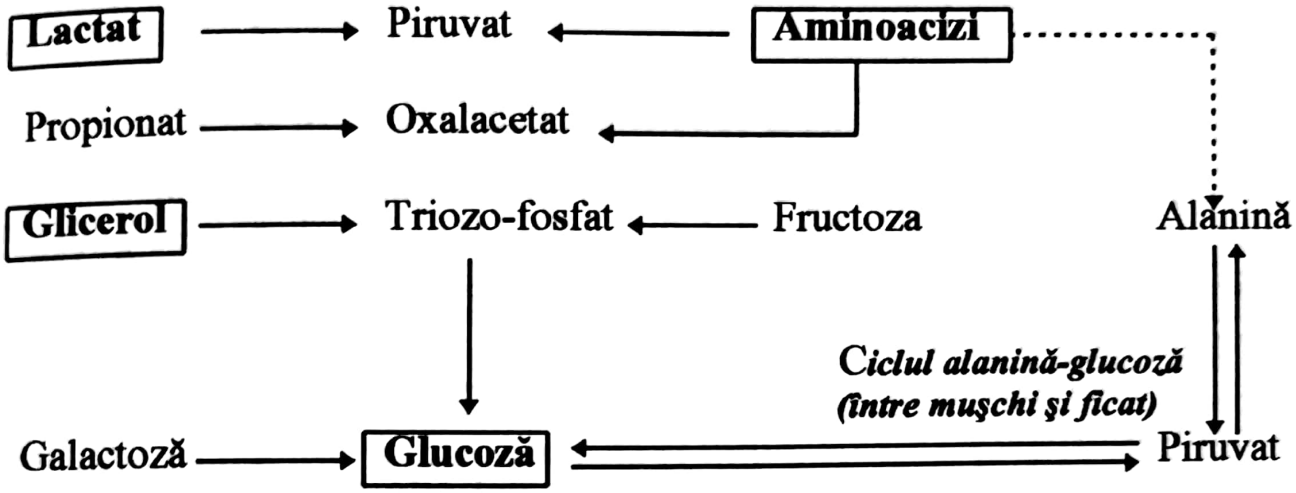


Fig.2.16. *Substraturile neglucidice pentru neoglucogeneză, inclusiv ciclul alanină-glucoză.*

Neoglucogeneza din lipide are loc indirect, prin preluarea unor fragmente din unele molecule lipidice şi încorporarea lor în glucoză şi apoi în glicogen. Hrănirea animalelor cu acizi graşi marcaţi face ca o parte din glicogenul hepatic să conţină atomi marcaţi.

e) **Glicogenoliza**

Desfacerea glicogenului hepatic şi eliberarea glucozei, cu trecerea sa în circulaţie, reprezintă unul dintre cele mai importante mecanisme homeostatice prin care se previne instalarea hipoglicemiei. De menţionat că rolul homeostatic al glicogenului se referă numai la fracţiunea sa hepatică. Glicogenul muscular, care şi el eliberează glucoză, nu participă la corectarea hipoglicemiei sistemice, glucoza eliberată fiind utilizată numai local.

Enzima care mediază desfacerea moleculelor de glucoză din lanţul glicogenului este fosforilaza. Procesul necesită adaos de fosfat anorganic. Ea acţionează numai la capătul lanţului glicogenic, pe care îl scurtează progresiv cu câte o moleculă de glucoză. Ele sunt active numai pe porţiunea lineară a polimerului, până la punctul de ramificaţie. Desfacerea legăturilor 1-6 necesită prezenţa enzimei de deramificare, care eliberează molecula de glucoză de la intersecţie, făcând posibilă acţiunea în continuare a fosforilazei. Întrucât fosforilaza adaugă o moleculă de fosfat glucozei,

Scanned with OKEN Scanner

aceasta va apărea sub formă de glucozo-1-fosfat. Enzima de deramificare va elibera glucoză nefosforilată, în raport de 1:10 faţă de cea fosforilată.

Molecula de glucozo-1-fosfat formată, poate fi reconvertită în glucozo-6-fosfat, urmând căile de metabolizare menţionate mai înainte. Pentru ca glucoza eliberată să poată fi utilizată în alte ţesuturi, glucozo-6-fosfat trebuie hidrolizată la glucoză liberă, singura care poate trece în circulaţie.

Glicogenoliza se află sub control complex fizico-chimic, hormonal şi nervos. Glucagonul (mai ales în ficat) şi catecolaminele (mai ales în muşchi) sunt printre cei mai puternici stimulatori ai glicogenolizei.

Glicogenozele, caracterizate prin acumularea patologică de glicogen în ficat, se manifestă printre altele prin hipoglicemie, întrucât mecanismele glicogenolitice sunt profund afectate:

- Glicogenoza de tip I (boala *von Gierke*) este dată de un deficit în glucozo-6-fosfatază;
- Glicogenoza de tip II (boala *Pompe*) este dată de un deficit al enzimei lizozomale;
- Glicogenoza de tip III (*Gori*) este dată de un deficit în enzima de deramificare;
- Glicogenoza de tip IV (*Anderson*) este dată de un deficit în enzima de ramificare;
- Glicogenoza de tip V (*Mac Ardle*) este dată de un deficit în fosoforilaza musculară;
- Glicogenoza de tip VI (*Hers*) este dată de un deficit în fosforilaza hepatică.

2.3. Lipidele

2.3.1. Introducere (19, 101, 183, 210; LP: 16, 32, 36, 37, 44, 69, 193)

Relaţia metabolismului lipidic cu diabetul zaharat este complexă şi trebuie să ţină seama de următoarele considerente:

1. **Modificările lipidice** (*hiperlipidemiile* sau *dislipidemiile*) se întâlnesc practic la toţi pacienţi diabetici. S-a constatat, de exemplu, că la aceşti bolnavi, chiar atunci când lipidele plasmatice sunt normale în termeni cantitativi, structura LDL, VLDL sau HDL plasmatice este modificată în sensul unei compoziţii anormale, de cele mai multe ori cu potenţial aterogenetic. Aceasta poate explica frecvenţa mare a complicaţiilor cronice vasculare ale pacienţilor diabetici;

Scanned with OKEN Scanner

2. **Obezitatea,** aparent cea mai frecventă tulburare lipidică, se întâlneşte în până la 80% din cazurile de diabet zaharat de tip 2; în tipul 1 de diabet, dimpotrivă, deficitul ponderal este determinat atât de scăderea ţesutului muscular, cât şi a celui adipos;

3. **Eliberarea acizilor graşi** din ţesutul adipos poate induce un grad de insulino-rezistenţă în ficat şi ţesutul muscular, datorită competiţiei dintre metabolizarea lor şi cea a glucozei. Excesul de acizi graşi va inhiba utilizarea periferică a glucozei, a cărei creştere va stimula celulele β-pancreatice. Se pare că în tipul 2 de diabet acizii graşi liberi nu stimulează suficient secreţia de insulină pentru utilizarea lor în ficat, astfel încât concentraţia posthepatică a AGL este crescută, inducând competiţia cu glucoza în ţesuturile periferice. Studiile prospective au arătat o corelaţie pozitivă între concetraţia plasmatică a AGL şi apariţia diabetului zaharat insulino-independent. În acest fel concentraţia plasmatică a AGL poate fi considerată un predictor independent pentru diabetul de tip 2. Trebuie menţionat că lipoliza tisulară crescută şi insulinorezistenţa indusă de ea pot fi mai mari decât o sugerează concentraţia plasmatică a AGL, întrucât o mare parte a acestora este utilizată în ţesuturi în locul glucozei şi nu va mai ajunge în circulaţia sistemică;

4. **Secreţia de insulină** şi **rezistenţa periferică la acţiunea insulinei,** sunt semnificativ influenţate de unii compuşi lipidici precum AGL, trigliceridele şi corpii cetonici. Deficienţa de insulină se poate manifesta nu numai prin creşterea glucozei sanguine, dar şi prin creşterea de AGL.

2.3.2. Rolul lipidelor în organism (LP: 11, 87)

Lipidele joacă un rol esenţial în următoarele procese:

- producerea de energie, reprezentând forma de stocare energetică cea mai economicoasă întrucât au densitatea calorică cea mai mare (9,1 Kilocal/g). La greutate egală, trigliceridele conţin de 2,5 ori mai multă energie decât glicogenul, care este forma de depozitare a proteinelor. Mai mult, trigliceridele pot fi stocate ca lipide pure, fără apă, în timp ce glicogenul fiind hidrofil, conţine apă de două ori greutatea lui. Astfel, pe unitate de greutate trigliceridele oferă în fapt, de 4 ori mai multă energie decât glicogenul. Spre deosebire de glicogen, care prin depozitele hepatice (cca. 100g) şi cele musculare (cca. 250 g) nu poate susţine metabolismul bazal pentru mai mult de 24 de ore, trigliceridele pot asigura necesarul energetic pentru câteva zile;
- ca structuri hidrofobe, participă la delimitarea compartimentelor celulare în sectoare hidrosmolare diferite;
- intră în compoziţia hormonilor steroizi şi a prostaglandinelor.

Scanned with OKEN Scanner

2. **Obezitatea,** aparent cea mai frecventă tulburare lipidică, se întâlneşte în până la 80% din cazurile de diabet zaharat de tip 2; în tipul 1 de diabet, dimpotrivă, deficitul ponderal este determinat atât de scăderea ţesutului muscular, cât şi a celui adipos;

3. **Eliberarea acizilor graşi** din ţesutul adipos poate induce un grad de insulino-rezistenţă în ficat şi ţesutul muscular, datorită competiţiei dintre metabolizarea lor şi cea a glucozei. Excesul de acizi graşi va inhiba utilizarea periferică a glucozei, a cărei creştere va stimula celulele β-pancreatice. Se pare că în tipul 2 de diabet acizii graşi liberi nu stimulează suficient secreţia de insulină pentru utilizarea lor în ficat, astfel încât concentraţia posthepatică a AGL este crescută, inducând competiţia cu glucoza în ţesuturile periferice. Studiile prospective au arătat o corelaţie pozitivă între concetraţia plasmatică a AGL şi apariţia diabetului zaharat insulino-independent. În acest fel concentraţia plasmatică a AGL poate fi considerată un predictor independent pentru diabetul de tip 2. Trebuie menţionat că lipoliza tisulară crescută şi insulinorezistenţa indusă de ea pot fi mai mari decât o sugerează concentraţia plasmatică a AGL, întrucât o mare parte a acestora este utilizată în ţesuturi în locul glucozei şi nu va mai ajunge în circulaţia sistemică;

4. **Secreţia de insulină şi rezistenţa periferică la acţiunea insulinei,** sunt semnificativ influenţate de unii compuşi lipidici precum AGL, trigliceridele şi corpii cetonici. Deficienţa de insulină se poate manifesta nu numai prin creşterea glucozei sanguine, dar şi prin creşterea de AGL.

2.3.2. Rolul lipidelor în organism (LP: 11, 87)

Lipidele joacă un rol esenţial în următoarele procese:

- producerea de energie, reprezentând forma de stocare energetică cea mai economicoasă întrucât au densitatea calorică cea mai mare (9,1 Kilocal/g). La greutate egală, trigliceridele conţin de 2,5 ori mai multă energie decât glicogenul, care este forma de depozitare a proteinelor. Mai mult, trigliceridele pot fi stocate ca lipide pure, fără apă, în timp ce glicogenul fiind hidrofil, conţine apă de două ori greutatea lui. Astfel, pe unitate de greutate trigliceridele oferă în fapt, de 4 ori mai multă energie decât glicogenul. Spre deosebire de glicogen, care prin depozitele hepatice (cca. 100g) şi cele musculare (cca. 250 g) nu poate susţine metabolismul bazal pentru mai mult de 24 de ore, trigliceridele pot asigura necesarul energetic pentru câteva zile;
- ca structuri hidrofobe, participă la delimitarea compartimentelor celulare în sectoare hidrosmolare diferite;
- intră în compoziţia hormonilor steroizi şi a prostaglandinelor.

Scanned with OKEN Scanner

aceasta va apărea sub formă de glucozo-1-fosfat. Enzima de deramificare va elibera glucoză nefosforilată, în raport de 1:10 faţă de cea fosforilată.

Molecula de glucozo-1-fosfat formată, poate fi reconvertită în glucozo-6-fosfat, urmând căile de metabolizare menţionate mai înainte. Pentru ca glucoza eliberată să poată fi utilizată în alte ţesuturi, glucozo-6-fosfat trebuie hidrolizată la glucoză liberă, singura care poate trece în circulaţie.

Glicogenoliza se află sub control complex fizico-chimic, hormonal şi nervos. Glucagonul (mai ales în ficat) şi catecolaminele (mai ales în muşchi) sunt printre cei mai puternici stimulatori ai glicogenolizei.

Glicogenozele, caracterizate prin acumularea patologică de glicogen în ficat, se manifestă printre altele prin hipoglicemie, întrucât mecanismele glicogenolitice sunt profund afectate:

- Glicogenoza de tip I (boala *von Gierke*) este dată de un deficit în glucozo-6-fosfatază;
- Glicogenoza de tip II (boala *Pompe*) este dată de un deficit al enzimei lizozomale;
- Glicogenoza de tip III (*Gori*) este dată de un deficit în enzima de deramificare;
- Glicogenoza de tip IV (*Anderson*) este dată de un deficit în enzima de ramificare;
- Glicogenoza de tip V (*Mac Ardle*) este dată de un deficit în fosoforilaza musculară;
- Glicogenoza de tip VI (*Hers*) este dată de un deficit în fosforilaza hepatică.

2.3. Lipidele

2.3.1. Introducere (19, 101, 183, 210; LP: 16, 32, 36, 37, 44, 69, 193)

Relaţia metabolismului lipidic cu diabetul zaharat este complexă şi trebuie să ţină seama de următoarele considerente:

1. **Modificările lipidice** (*hiperlipidemiile* sau *dislipidemiile*) se întâlnesc practic la toţi pacienţi diabetici. S-a constatat, de exemplu, că la aceşti bolnavi, chiar atunci când lipidele plasmatice sunt normale în termeni cantitativi, structura LDL, VLDL sau HDL plasmatice este modificată în sensul unei compoziţii anormale, de cele mai multe ori cu potenţial aterogenetic. Aceasta poate explica frecvenţa mare a complicaţiilor cronice vasculare ale pacienţilor diabetici;

Scanned with OKEN Scanner

2. **Obezitatea,** aparent cea mai frecventă tulburare lipidică, se întâlneşte în până la 80% din cazurile de diabet zaharat de tip 2; în tipul 1 de diabet, dimpotrivă, deficitul ponderal este determinat atât de scăderea ţesutului muscular, cât şi a celui adipos;

3. **Eliberarea acizilor graşi** din ţesutul adipos poate induce un grad de insulino-rezistenţă în ficat şi ţesutul muscular, datorită competiţiei dintre metabolizarea lor şi cea a glucozei. Excesul de acizi graşi va inhiba utilizarea periferică a glucozei, a cărei creştere va stimula celulele β-pancreatice. Se pare că în tipul 2 de diabet acizii graşi liberi nu stimulează suficient secreţia de insulină pentru utilizarea lor în ficat, astfel încât concentraţia posthepatică a AGL este crescută, inducând competiţia cu glucoza în ţesuturile periferice. Studiile prospective au arătat o corelaţie pozitivă între concetraţia plasmatică a AGL şi apariţia diabetului zaharat insulino-independent. În acest fel concentraţia plasmatică a AGL poate fi considerată un predictor independent pentru diabetul de tip 2. Trebuie menţionat că lipoliza tisulară crescută şi insulinorezistenţa indusă de ea pot fi mai mari decât o sugerează concentraţia plasmatică a AGL, întrucât o mare parte a acestora este utilizată în ţesuturi în locul glucozei şi nu va mai ajunge în circulaţia sistemică;

4. **Secreţia de insulină** şi **rezistenţa periferică la acţiunea insulinei,** sunt semnificativ influenţate de unii compuşi lipidici precum AGL, trigliceridele şi corpii cetonici. Deficienţa de insulină se poate manifesta nu numai prin creşterea glucozei sanguine, dar şi prin creşterea de AGL.

2.3.2. Rolul lipidelor în organism (LP: 11, 87)

Lipidele joacă un rol esenţial în următoarele procese:

- producerea de energie, reprezentând forma de stocare energetică cea mai economicoasă întrucât au densitatea calorică cea mai mare (9,1 Kilocal/g). La greutate egală, trigliceridele conţin de 2,5 ori mai multă energie decât glicogenul, care este forma de depozitare a proteinelor. Mai mult, trigliceridele pot fi stocate ca lipide pure, fără apă, în timp ce glicogenul fiind hidrofil, conţine apă de două ori greutatea lui. Astfel, pe unitate de greutate trigliceridele oferă în fapt, de 4 ori mai multă energie decât glicogenul. Spre deosebire de glicogen, care prin depozitele hepatice (cca. 100g) şi cele musculare (cca. 250 g) nu poate susţine metabolismul bazal pentru mai mult de 24 de ore, trigliceridele pot asigura necesarul energetic pentru câteva zile;
- ca structuri hidrofobe, participă la delimitarea compartimentelor celulare în sectoare hidrosmolare diferite;
- intră în compoziţia hormonilor steroizi şi a prostaglandinelor.

Scanned with OKEN Scanner

2.3.3. Structura lipidelor (101, 317, 408; LP: 87)

Unitatea de bază a lipidelor este reprezentată de acizii graşi care au următoarea formulă de bază:

$$CH_3\text{-}(CH_2)_n\text{-}COOH$$

Structura principalilor acizi graşi este redată în tabelul 1, în care prima cifră indică numărul atomilor de carbon urmat după două puncte de numărul dublelor legături, iar în paranteză, poziţia acestora (Tabelul 2.10).

Tabelul 2.10. *Structura principalilor acizi graşi*

Simbolul numeric	*Structura*	*Numele obişnuit*
16:0	CH3-(CH2)14-COOH	Palmitic
16:1(9)	CH3-(CH2)5-CH=CH-(CH2)7-COOH	Palmitoleic
18:0	CH3-(CH2)16-COOH	Stearic
18:1(9)	CH3-(CH2)7-CH:CH-(Ch2)7-COOH	Oleic
18:2 (9,12)	CH3-(CH2)3-(CH2-CH:CH)2-(CH2)7-COOH	Linoleic
18:3 (9,12,15)	CH3-(CH2-CH:CH)3-(CH2)7-COOH	Linolenic
20:4 (5,8,11,14)	CH3-(CH2)3-(CH2-CH=CH)4-COOH	Arachidonic

Sinteza acizilor graşi la om are loc prin parcurgerea unor etape succesive, mediate enzimatic, pe parcursul cărora lungimea extremităţii terminale creşte progresiv. De cele mai multe ori molecula de pornire este reprezentată de Acetil-CoA. Întrucât sintezele lipidice au loc în citosol, iar producerea Acetil-CoA are loc în mitocondrii, această moleculă trebuie transportată prin membrana mitocondrială.

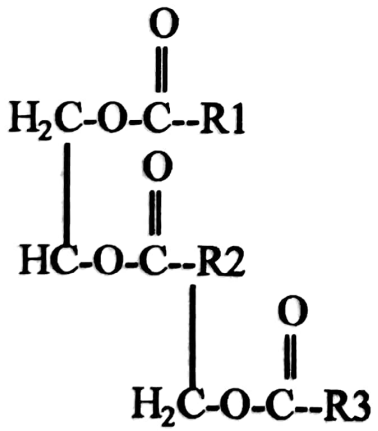


Fig.2.17.*Structura triacilglicerolului R1,R2,R3-acizi graşi diferiţi.*

Forma de depozit a lipidelor este reprezentată de triacilglicerol, cunoscut sub numele de trigliceride sau grăsimi neutre. Triacilglicerolul este alcătuit din glicerol de care sunt legaţi 3 acizi graşi care pot fi aceiaşi sau pot fi diferiţi (fig.2.17).

O cale alternativă de biosinteză a trigliceridelor foloseşte ca substrat dioxiacetonă-fosfatul rezultat din glicoliză. Din el ia naştere glicerol-3-fosfatul, componentă esenţială a trigliceridelor, format din glicerol şi 3 acizi graşi.

Scanned with OKEN Scanner

2.3.4. Aportul şi metabolizarea lipidelor (317, 408; LP: 87)

În dieta obişnuită lipidele asigură între 25-40% din aportul caloric total, ceea ce reprezintă cca. 80-110 g pentru o persoană adultă (fig.2.18). Cea mai mare parte a lipidelor alimentare (cca. 90%) este reprezentată de trigliceride.

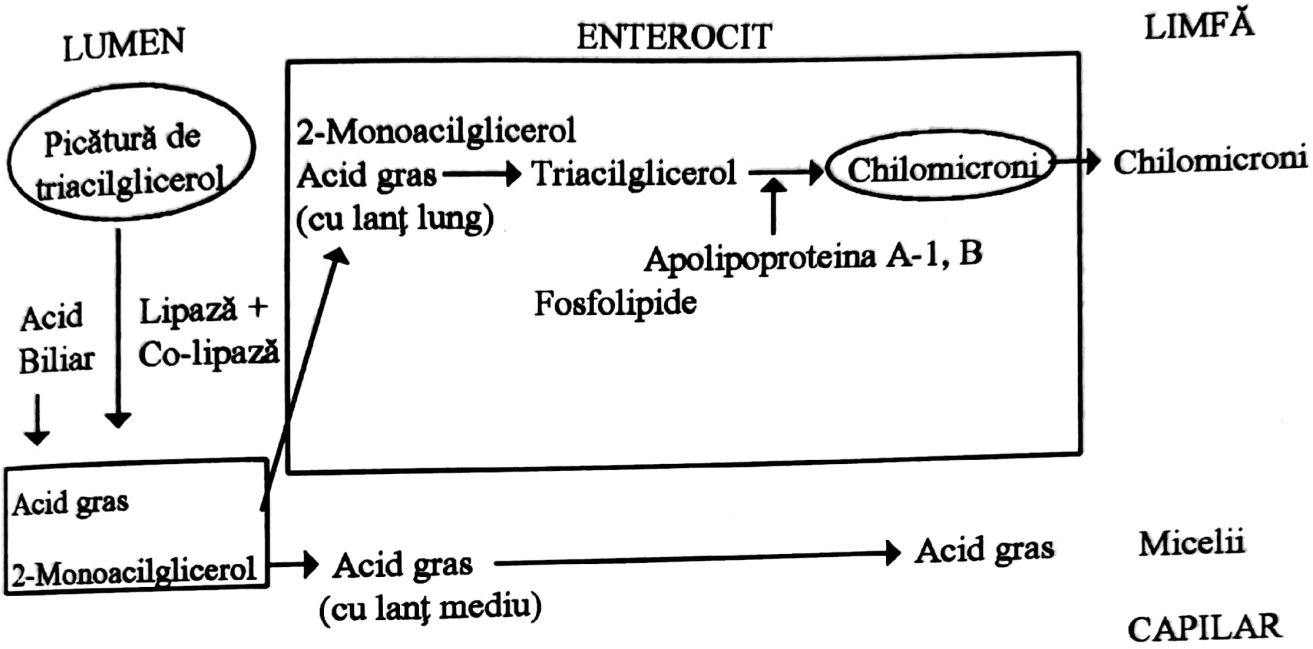


Fig:2.18. *Digestia şi absorbţia lipidelor*

Datorită numeroaselor modificări ale lipidelor pe căile metabolice obişnuite, compoziţia acizilor graşi din dietă are un rol secundar din punct de vedere nutriţional. Important este ca acizii graşi polinesaturaţi, cunoscuţi şi ca acizi graşi esenţiali, care nu pot fi sintetizaţi în organism, să fie prezenţi în cantităţi suficiente. În condiţiile dietelor obişnuite o carenţă alimentară a acestora este practic imposibilă întrucât seria acizilor graşi pe bază de acid linoleic şi linolenic este prezentă în numeroase produse de origine animală şi vegetală.

Sinteza trigliceridelor (mai corect numite triacilglicerol) poate avea loc în mai multe ţesuturi. Intensitatea maximă însă, are loc în ficat şi adipocit. În diabetul zaharat de tip 2 cu hiperinsulinism, la debutul bolii, pacientul prezintă adeseori (82% din cazurile noastre) un ficat mare cu încărcare grasă. Clinic şi ecografic, ficatul este mărit de volum şi renitent la palpare. La biopsie, depozitele de grăsimi sunt impresionante. Ele retrocedează în mare măsură prin echilibrarea bolii. Mecanismul precis al acestei tulburări nu a fost studiat în detaliu. El ţine de profunda deviere a

Scanned with OKEN Scanner

fenomenelor metabolice fiziologice. Trebuie ţinut seama de faptul că ficatul este organul care preia lipidele alimentare, le prelucrează şi apoi le utilizează pentru producerea lipoproteinelor plasmatice, asigură energia susţinerii funcţiilor sale specifice, sau le depozitează sub formă de trigliceride.

Ţesutul adipos alb, care face parte din ţesutul conjunctiv, are ca funcţie primară sinteza, stocarea şi hidroliza trigliceridelor. Depozitele de trigliceride suferă un continuu proces de remaniere, timpul lor de înjumătăţire fiind de ordinul a 2-3 zile. Cum principalul element pentru sinteza trigliceridelor este reprezentat de Acetil-CoA produs din metabolizarea glucozei, aceasta din urmă poate fi unul din precursorii importanţi ai grăsimilor depozitate în adipocite.

Desfacerea acizilor graşi din trigliceride are loc prin hidroliză, mediată de lipazele adipocitare. Ele desprind un acid gras din triacilglicerol, proces aflat sub un control hormonal complex. În mod obişnuit, menţinerea constantă şi normală a depozitelor grăsoase (care să prevină obezitatea sau denutriţia) se face prin echilibrul dintre sinteza şi hidroliza trigliceridelor. Creşterea masei adipoase este urmată de producerea şi eliberarea din adipocit a peptidului hormonal denumit *leptină*, care inhibă (prin stimularea centrului hipotalamic al saţietăţii) aportul de alimente, prevenind instalarea excesului ponderal.

2.3.5 Formele de transport ale lipidelor (317, 379; LP: 69, 87, 193, 219)

Lipidele plasmatice (trigliceride, fosfolipide, colesterol şi esteri de colesterol, precum şi acizii graşi) nu sunt solubile în apă. Pentru a putea fi transportate ele sunt legate de o componentă proteică (apoproteină) realizând particule sferice, având în centru lipide nepolare (trigliceride sau esteri de colesterol) , iar la suprafaţă fosfolipide şi apoproteine.

Clasificarea lipidelor a fost făcută în funcţie de densitatea lor, determinată prin ultracentrifugare.

Chilomicronii sunt particulele cele mai mari (75-120 nm în diametru), alcătuite din 86% trigliceride, 5% colesterol şi 2% proteine. Au o densitate mică (0,95) şi o încărcare electrică slabă, astfel încât pe electroforeză nu migrează, rămânând la origine. Trigliceridele din chilomicroni au origine intestinală, rezultând din absorbţia grăsimilor alimentare (trigliceride *exogene*). Când serul este lăsat peste noapte la frigider, aceste particule realizează un guleraş cremos în partea superioară.

VLDL ("Very Low Density Lipoproteins") sunt lipoproteine ce transportă, de asemenea, trigliceride, care au însă origine hepatică (trigliceride *endogene*). Se găsesc în fracţia pre-β, au densitate < 1,006, un

Scanned with OKEN Scanner

diametru între 30-80 nm şi o compoziţie de 55% trigliceride, 15% colesterol şi 10% apoproteine.

IDL ("Intermediate-Density Lipoproteins") reprezintă ceea ce rămâne după prelucrarea VLDL în procesul de trecere către LDL. Ele se găsesc în fracţiile electroforetice β şi pre-β, au o densitate cuprinsă între 1006-1019, un diametru între 30-80 nm şi o compoziţie cuprinzând trigliceride (33%), colesterol (38%) şi apoproteine (19%).

LDL ("Low Density Lipoproteins") sunt principalele lipoproteine ce transportă colesterol (50%). Trigliceridele reprezintă 23%, iar apoproteinele 19%. Densitatea LDL este situată între 1019 şi 1063. Sunt transportate în fracţia β şi au un diametru între 18-25 nm. O subfracţie a LDL este lipoproteina *a* - Lp(a) - care conţine tot 50% colesterol, 5% trigliceride, dar mai multe proteine (36%). Apoproteina sa este o glicoproteină mare. Densitatea particulelor este de 1040-1063, fiind prezentă tot în fracţiunea β.

HDL ("High Density Lipoproteins") se găsesc în două subfracţii: HDL_2 (densitate 1063-1125) şi HDL_3 (densitate 1125-1210). Diametrul particulelor variază între 5-12 nm, compoziţia fiind realizată din: colesterol 19%, trigliceride 4% şi apoproteine 48%.

Metabolismul lipidelor este controlat în mare măsură de apoproteine. Toate acestea au fost secvenţializate aminoacidic, iar genele lor sunt cunoscute. Cea mai mare parte a apoproteinelor sunt hidrofobe şi servesc la legarea de receptorii specifici, implicaţi în metabolizarea diferitelor lipoproteine unde servesc drept cofactori a enzimelor implicate în metabolismul lipoproteinelor. Enzimele cheie care joacă rol în transportul şi metabolizarea lipoproteinelor sunt: lipoproteinlipaza (LPL); lipaza hepatică (LH) - catalizează particulele bogate în trigliceride; lecitin-colesterol aciltransferaza (LCAT) implicată în sintezele esterilor de colesterol prezenţi în lipoproteinele plasmatice; proteina transferului esterului de colesterol (CETP) - facilitează transferul colesterolului şi esterilor de colesterol între diferite lipoproteine de metabolizare.

Tot din lipidele plasmatice fac parte *acizii graşi* care sunt legaţi de albuminele plasmatice şi corpii cetonici rezultaţi din β-oxidarea acizilor graşi. Acizii graşi liberi reprezintă fracţiunea cea mai dinamică a lipidelor, constituind principala sursă energetică a multor organe. Prin procesul de β-oxidare hepatică iau naştere corpii cetonici. În absenţa insulinei, producerea excesivă a acestora (concentraţie plasmatică de 10-20 mEq/l) este răspunzătoare de acidoza metabolică severă întâlnită în cetoacidoza diabetică. Creşteri importante ale corpilor cetonici (până la 10-15 mEq/l) se întâlnesc şi în cura de slăbire.

Principalele 5 clase lipoproteice sunt redate în tabelul 2.11.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2.11. *Clasele lipoproteinelor plasmatice*

Fracţia lipoproteică	*Densitatea (g/ml)*	*Ritm de sedimentare (Sf)**	*Greutate moleculară*	*Diametrul (Å)*
HDL	1.063-1.210	--	HDL2, $4x10^5$	70-130
			HDL3, $2x10^5$	50-100
LDL (ori LDL2)	1.019-1.063	0-12	$2x10^6$	200-280
IDL (ori LDL1)	1.006-1.019	12-20	$4.5x10^6$	250
VLDL	0.95-1.006	20-400	$5x10^6$-10^7	250-750
Chilomicroni (μ)	< 0.95	> 400	10^9-10^{10}	103-104

* - Sf = unităţi Svedberg

Componenta proteică a lipoproteinelor, care este redată în tabelul 2.12, variază între 55% (în HDL) şi 1% (în chilomicroni); cea lipidică între 99% (în chilomicroni) şi 50% (în HDL).

Tabelul 2.12. *Compoziţia chimică a diferitelor clase sau subclase lipoproteice*

Clasa lipoproteică	*Proteine totale (%)*	*Lipide totale (%)*	*Procentul diferitelor componente lipidice*			
			Fosfolipide	*Colesterol esterificat*	*Colesterol neesterificat*	*Trigliceride*
HDL_2	40-45	55	35	12	.4	5
HDL_3	50-55	50	20-25	12	3-4	3
LDL	20-25	75-80	15-20	35-40	7-10	7-10
IDL	15-20	80-85	22	22	8	30
VLDL	5-10	90-95	15-20	10-15	5-10	50-65
Chilomicroni	1,5-2,5	97-99	7-9	3-5	1-3	84-89

Bolile ce afectează transportul compuşilor lipoenergetici duc frecvent la creşterea concentraţiei plasmatice a lipidelor totale, trigilceridelor şi/ori a colesterolului. Unele sunt transmise genetic prin defecte induse în componenta proteică transportoare sau în procesele legate de producerea hepatică sau prelucrarea lipidelor alimentare. O mare parte a acestora ţine de defecte în activarea hormonală (de cele mai multe ori a insulinei) sau a proceselor catabolice/anabolice lipidice.

Corpii cetonici reprezintă a treia formă de circulaţie în organism a unor compuşi energetici utilizaţi de miocard, muşchiul scheletic şi în unele situaţii (adaptarea în cursul unui post prelungit) de către creier. Corpii cetonici sunt produşi în ficat prin β-oxidarea acizilor graşi. În postul prelungit, prin lipoliză, producţia corpilor cetonici asigură energia necesară fie prin arderea lor completă, fie prin transformarea în glucoză şi glicogen la nivelul ficatului. Corpii cetonici (acetoacetatul şi din el, prin reducere, β-hidroxibutiratul) sunt produşi în aparatul mitocondrial din ficat şi muşchi. În ultimii ani s-a constatat că oxidarea acizilor graşi (şi în consecinţă,

Scanned with OKEN Scanner

producerea de corpi cetonici) poate avea loc şi în *peroxizomi*, o clasă distinctă de organite intracelulare, care au un rol de protecţie împotriva toxicităţii oxigenului, fiind echipate şi cu enzimele necesare β-oxidării.

Decarboxilarea spontană a acetoacetatului naşte acetona, aflată în sânge în concentraţie foarte mică. Când producţia corpilor cetonici este crescută peste capacitatea utilizării lor periferice (aşa cum se întâmplă în deficitul absolut de insulină), concentraţia plasmatică a acestora creşte de la valoarea normală de 0,8-1,2 mEq/l, la 10-15 sau chiar 25 mEq/l. Creşteri ceva mai mici se înregistrează în cura de slăbire, după câteva zile de post. Acetoacetatul şi β-hidroxibutiratul (aflaţi în sânge în proporţie de 1:3) se elimină prin urină. Acetona este singurul corp cetonic volatil, eliminându-se, de asemenea prin aerul expirat, după difuziunea prin membrana alveolară.

Colesterolul este un compus aciclic, admis ca făcând parte din clasa lipidelor, care este prezent practic în toate membranele celulare. Deşi sinteza sa *de novo* poate avea loc în toate celulele, producţia cea mai mare are loc în ficat, epiteliul intestinal, cortexul suprarenal şi ţesuturile de reproducere. Toţi hormonii steroizi sunt compuşi înrudiţi cu colesterolul, care este precursorul lor. Este de asemenea, precursor pentru acizii biliari şi vitamina D. Sinteza lui porneşte de la Acetil-CoA şi are ca intermediar cheie, acidul mevalonic (fig.2.19). Menţinerea concentraţiei constante a colesterolului plasmatic se face prin ajustarea sintezei endogene în funcţie de aportul exogen. Ea aminteşte de reglarea glucozei sanguine. Când aportul exogen de colesterol este scăzut, colesterolul este sintetizat în ficat şi intestin pentru a satisface necesarul celorlalte ţesuturi şi organe.

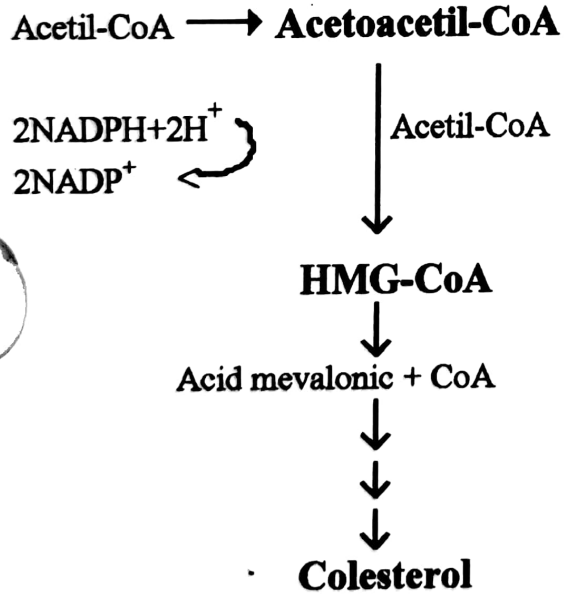


Fig.2.19. *Reprezentarea schematică a sintezei colesterolului*

Ţesuturile animale nu pot degrada colesterolul. O parte din el este folosit de către suprarenale, ovare sau testicole pentru producerea hormonilor steroizi. De asemenea, producerea de acizi graşi biliari în ficat utilizează ca materie primă colesterolul. Acesta este unul din mecanismele principale de

Scanned with OKEN Scanner

menţinere a concentraţiei plasmatice a colesterolului în limite normale. Deşi acizii biliari circulă de câteva ori pe zi între ficat şi intestin, o fracţiune trece în segmentele terminale ale intestinului unde este degradat de către bacteriile intestinale şi este excretat prin scaun.

În condiţii normale, între aportul şi sinteza de colesterol, pe de o parte şi utilizarea sau eliminarea sa există un echilibru stabil, menţinând concentraţia plasmatică în limite normale. Acest mecanism de control al homeostaziei colesterolului include şi "secreţia " hepatică a lipoproteinelor ce conţin cantităţi apreciabile de colesterol. Catabolizarea lor normală este esenţială pentru menţinerea concentraţiei plasmatice normale.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **3**

INSULELE LANGERHANS

3.1. Istoric (46, 485, 486, 487, 489, 490)

În 1867, tânărul Paul Langerhans descrie prezenţa în pancreas a unor zone celulare distincte de ţesutul acinar, cărora nu le indică nici o semnificaţie. La acea vreme diabetul era încă o boală cu sediul necunoscut (“*morbus in sede incerta locus*”, Morgani, 1761). Primul cercetător care a stabilit relaţia diabet-pancreas a fost Lancereaux. În 1877, el descrie “*diabetul pancreatic*”, care va fi cunoscut ulterior ca diabetul de tip 1. Originea pancreatică a diabetului este confirmată spectacular de către von Meering şi Minkowski în 1889, când obţin diabetul experimental indus prin pancreatectomie totală. În 1892, Laguesse, anatomist din Lyon îşi aminteşte de descrierea făcută de Langerhans cu un sfert de veac înainte, dând grupurilor celulare descrise de acesta, numele de “insulele Langerhans”. Laguesse avansează ideea posibilei semnificaţii a acestor structuri: sediul ipoteticei secreţii endocrine, pentru care Hédon din Monpellier aduce în 1893, argumente indirecte importante.

3.2. Structura (314, 485, 486, 487)

Pancreasul cântăreşte 80-120 g. Numărul insulelor Langerhans este variabil, între 800000 şi 1500000, fiind distribuite destul de anarhic în capul, corpul şi coada pancreasului. Diametrul unei insule variază între 40 şi 400 μm, cele mai mari putând fi văzute cu ochiul liber. Fiecare insulă conţine un număr variabil de celule, între câteva zeci şi câteva mii, rareori depăşind 5000. Împreună, insulele Langerhans reprezintă 1-2% din volumul pancreasului, cântărind 1,5-3 g. În afara insulelor, în parenchimul acinar sunt dispersate puţine celule endocrine (sub 10%). Totuşi, între celulele pancreatice endocrine şi acinare există relaţii strânse. Observaţiile noastre făcute pe material necroptic indică, la pacienţii diabetici insulinodependenţi, o scădere marcată a masei totale, care nu poate fi explicată numai prin diminuarea celulelor endocrine.

Principalele celule care alcătuiesc o insulă Langerhans sunt indicate în tabelul 3.1.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.1. *Tipurile celulare din insulele Langerhans şi principalele lor caracteristici*

Celulele	*Produsul secretor**	*Număr de aminoacizi*	*Localizarea în insule*	*Proporţia celulelor (%)*	*Granulele secretorii (nm); caracteristici*
B (ß)	Insulina Peptidul C Amilina	51 35 37	În centrul insulei	60-80	250-400 Heterogene, polimorfe
A (α2)	Glucagon Enteroglucagon	29	La periferia insulei	15-20	200-300 Densitate maximă,
D (σ)	Somatostatin	14 şi 18	La periferie	10-15	nucelu excentric
C (PP)	Poilpeptid pancreatic	36	La periferie şi chiar în afara insulelor	2-10	150-400 cu centru dens, aglomerate către membrană 100-200, rotunde sau ovale, cu centrul dens

* - În diferite celule mai sunt secretate cantităţi mici de: Pancreastatin, Gastrină, Secretină, Bombezină, Polipeptid intestinal vaso-activ, Serotonină, Substanţă P.

Celulele se deosebesc între ele după mărimea şi aspectul granulelor, precum şi prin identificare cu coloraţii specifice. Cele 4 tipuri principale de celule (A, B, C şi D), reprezintă 95% din totalitatea celulelor. Sporadic mai pot fi puse în evidenţă şi alte tipuri celulare, care se pare că explică secreţia unor substanţe hormonale sau a unor peptide cu semnificaţie încă neelucidată.

Se pare că celulele endocrine pancreatice au origine în creasta neurală, explicând proprietăţile electrofiziologice şi enzimatice specifice celulelor nervoase. Identificarea diferitelor tipuri celulare este posibilă imuno-citochimic (utilizând anticorpi specifici pentru diferiţi hormoni) după 9-12 săptămâni de gestaţie. Densitatea maximă a insulelor (600-700/cm^3 de pancreas) se înregistrează în luna a-7-a (a 30-a săptămână de gestaţie).

Fiecare insulă conţine în medie 3000 de celule endocrine. Proporţia dintre celulele A, B, C şi D este variabilă de la specie la specie. La om există o variaţie interindividuală importantă, care a fost pusă în legătură cu diferenţele în nutriţia protein-calorică din perioada embrionară. De aceasta depinde capacitatea secretorie ß-celulară şi rezistenţa sau vulnerabilitatea pentru diabet. În medie, proporţia dintre diferitele celule în insulele Langerhans este următoarea: 70% celule B, 20 % celule A, 7% celule D şi 3% celule C.

Insulele prezintă terminaţii nervoase dense, de natură adrenergică, colinergică şi peptidergică (incluzând colecistokinină, substanţa P şi neuropeptidul Y).

Scanned with OKEN Scanner

Vascularizaţia insulelor este abundentă şi funcţională. Arteriola pătrunde către centrul insulei unde se ramifică în jurul celulelor B, dispuse preferenţial aici. Din centrul insulei se formează venule care preiau secreţia insulinică, realizând o reţea către periferia insulelor, acolo unde se găsesc dispuse preferenţial celulele A, D şi C (fig.3.1).

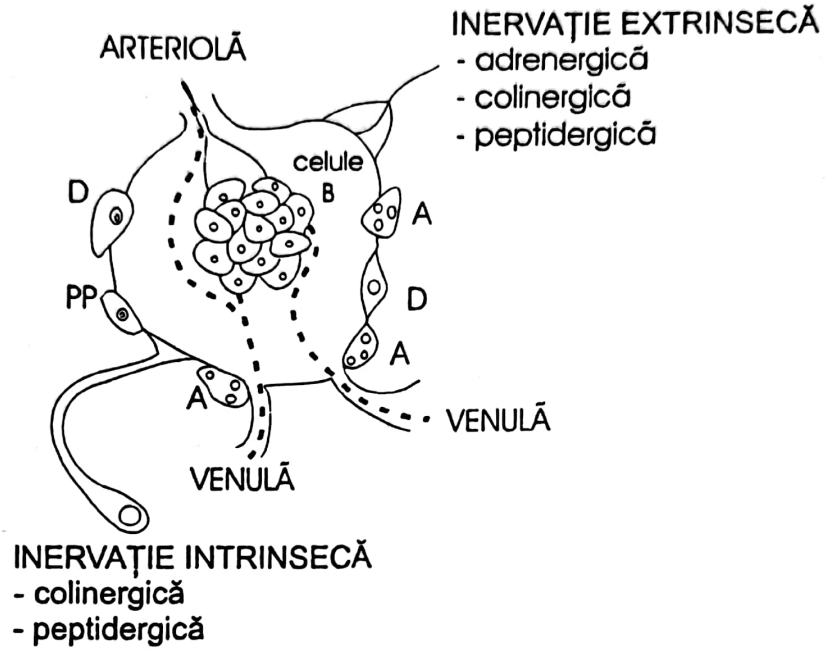


Fig. 3.1. *Reprezentarea schematică a insulei Langerhans*

Secreţia endocrină pancreatică este reglată umoral, nervos şi paracrin. Hormonii secretaţi de un tip celular influenţează în mod definit şi specific, funcţia altor tipuri celulare. De exemplu, secreţia de insulină este inhibată de glucagon, somatostatin şi polipeptidul pancreatic. Topografia celulelor insulare corespunde bine acestui tip de relaţii. Influenţa paracrină este realizată prin joncţiunile membranare prin care pot avea loc schimburi de molecule proteice mici, sau de ioni.

3.3. Celulele β-pancreatice (166, 191, 201, 241, 307, 309, 323, 343, 384, 429, 471; LP: 129, 169, 219)

Celula B reprezintă, de departe, tipul de celulă cel mai frecvent întîlnită în insulele Langerhans. Conţinutul lor este bogat în reticul endoplasmatic care conferă citoplasmei un aspect mai dens decât cel al celulelor alfa. Nucleul este rotund sau ovalar, este dens şi uşor zimţat. Celulele sunt separate de capilarele din jur prin două membrane distincte,

Scanned with OKEN Scanner

între care se află un spaţiu cu dimensiuni variabile, în care se găsesc fibre nervoase vegetative simpatice (provenind din nervul splanhnic) şi parasimpatice (provenite din nervul vag stâng).

Principala componentă a celulei B este reprezentată de granulele secretorii înconjurate de o membrană netedă care formează un fel de sac. Între pereţii sacului şi granula existentă se găseşte un mic spaţiu.

În citoplasmă se mai găsesc mitocondrii (răspândite pe tot cuprinsul ei), reticul endoplasmatic şi complexe Golgi.

Studiile ultramicroscopice au arătat că în vecinătatea granulelor beta există un citoschelet format din microtubuli care conţin o substanţă contractilă de tip actinic şi care fac legătura între membrana nucleului şi membrana celulară.

Membrana celulelor B este formată din trei straturi: un strat exterior, format din complexe glico-proteice, denumit înveliş celular; un strat mijlociu (membrana plasmatică propriu-zisă), bogat în proteine şi lipide; în fine, stratul intern alcătuit din microfilamente de origine conjunctivă, cu proprietăţi contractile (actinice).

Granulele celulelor beta sunt rotunde sau rectangulare, şi au o striaţie cristalină cu linii ce se repetă periodic la aproximativ 50 Å. Periodicitatea de 50 Å este dată de forma hexamerică a insulinei. În fapt, granula B reprezintă microcristale de zinc-insulină înconjurate de un sac membranar. În granule, pe lângă insulină, mai există cantităţi mici de proinsulină (2-5%), de peptid C şi alte peptide intermediare. Numărul de granule indică cantitatea de insulină depozitată.

Câteva particularităţi morfofuncţionale ale celulei B necesită a fi menţionate: capacitate mare a sistemului de transport pentru glucoză (GLUT2); prima etapă în metabolizarea intracelulară a glucozei este reprezentată de fosforilarea acesteia, mediată de glucokinază, enzimă care ar putea juca rolul de "senzor glicemic". Valoarea Km mare a enzimei cu caracter limitant, determină controlul precis al ritmului de funcţionare al acestei căi (Km = indicator al nivelului de activitate enzimatică); o capacitate redusă a lactic-dehidrogenazei cu rol important în oxidarea NADPH.

Caracterul predominant catabolizant al metabolismului insular se exprimă prin absenţa depozitelor de glicogen, a aparatului de sinteză a acizilor graşi şi a neoglucogenezei. Dimpotrivă, activitatea mitocondrială este intensă.

În celula B pancreatică este secretată proinsulina, insulina, peptidul C, amilina şi cantităţi foarte mici de pancreastatin. Studiul secreţiei de insulină va fi analizat în detaliu într-un capitol separat. Aici ne vom referi la ceilalţi produşi hormonali sintetizaţi în celula B.

Scanned with OKEN Scanner

Amilina (descoperită în 1987) este un peptid secretat, în special, de celula B pancreatică. Mai este numit polipeptidul amiloidic insular (IAPP - Islet Amyloid Poly-Peptide). Este alcătuit din 37 aminoacizi cu o greutate moleculară de 3905 Da. Molecula are 2 modificări post-translaţionale. Carbonul terminal este amidat, iar molecula conţine o singură punte disulfhidrică între două resturi de cisteină (la poziţia 2-7), în apropierea N-terminal (fig. 3.2.).

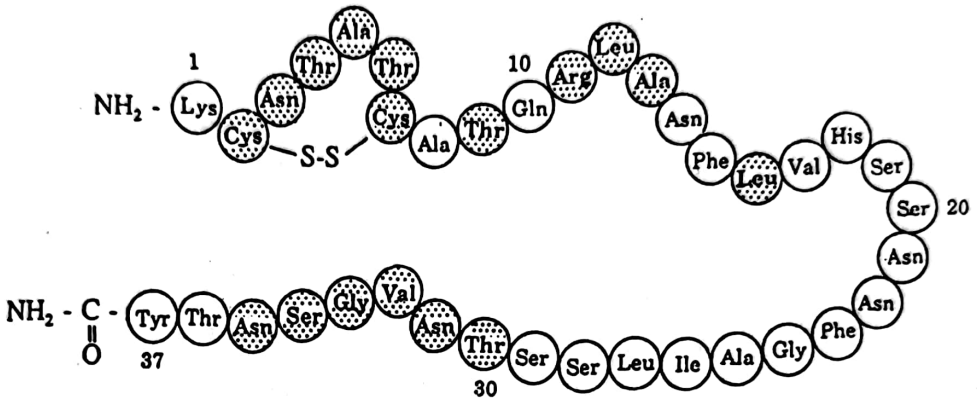


Fig. 3.2. *Structura amilinei*

Amilina se aseamănă structural cu peptidul legat de gena calcitoninei. Controlul sintezei sale este realizat de o singură genă situată pe braţul scurt al cromozomului 12. Amilina este produsă sub forma unei molecule mai mari, *pre-pro-amilina*, alcătuită din 89 aminoacizi. Agregarea moleculelor de amilină este responsabilă pentru formarea de amiloid. Depozitele de amiloid apar atât e.c, cât şi i.c., putând contribui la degenerarea celulelor B.

Amiloidoza insulelor pancreatice a fost întâlnită foarte des la pacienţii decedaţi după o evoluţie îndelungată a diabetului. La aceeaşi vechime a bolii, amiloidoza pancreatică se întâlneşte mai frecvent în tipul 2 de diabet (fig. 3.3). În unele cazuri, insulele invadate de ţesut amiloid abia mai pot fi identificate de restul ţesutului pancreatic, întrucât reacţia însoţitoare de fibroză cuprinde şi ţesutul acinar, explicând de ce în aceste cazuri dimensiunile pancreasului sunt reduse în mod substanţial, uneori ajungând la mai puţin de 1/3 din volumul pancreatic normal.

Amilina este prezentă în granulele secretorii din celulele B şi este co-secretată cu insulina ca răspuns la aceiaşi stimuli. Concentraţia bazală a amilinei în plasmă este de cca. 5-10 pMol, crescând la 15-30 pMol postprandial sau după ingestia de glucoză. Concentraţii crescute sunt înregistrate în cazurile de insulino-rezistenţă, obezitate, diabet gestaţional şi la unii pacienţi cu diabet zaharat de tip 2. Aceştia din urmă ar putea

Scanned with OKEN Scanner

reprezenta o subgrupă etiopatogenetică distinctă. În tipul 1 de diabet, concentraţia plasmatică este scăzută sau absentă.

Acţiunile amilinei sunt multiple, participând în reglarea metabolismului energetic. În muşchi, amilina inhibă sinteza de glicogen, stimulează glicogenoliza şi glicoliza (creşte producţia de lactat). În condiţii de post, acest lactat poate servi ca substrat pentru neoglucogeneză hepatică, contribuind la refacerea stocurilor de glicogen şi la creşterea producţiei de glucoză. În perioada post-prandială, lactatul poate fi transformat în trigliceride la nivelul ficatului.

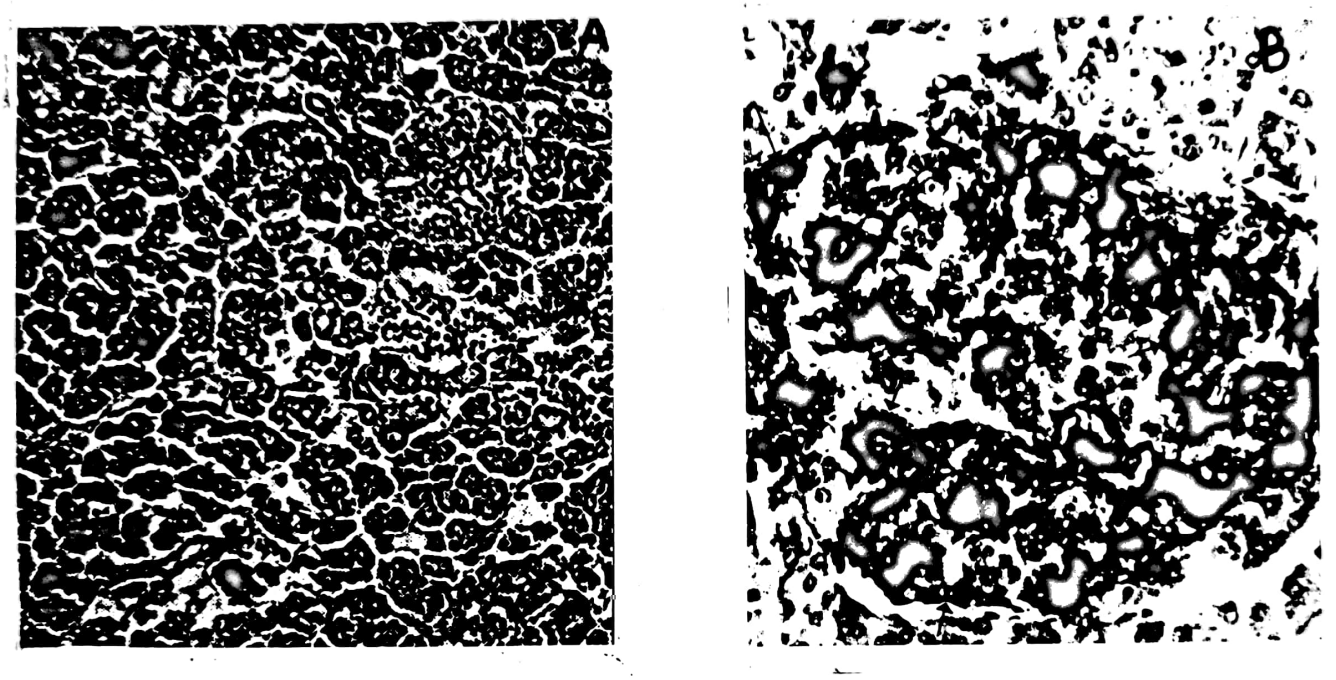


Fig. 3.3. *Proces de depunere amiloidă marcată în pancreasul unui pacient cu DZ de tip 2* (B) *comparativ cu aspectul înregistrat la un individ normal* (A)

Amilina acţionează în ţesuturile periferice prin intermediul receptorilor specifici.

Amilina a fost izolată iniţial din aminoidul pancreatic, obţinut post-mortem de la un pacient cu diabet zaharat de tip 2. De altfel, fibrilele de amilină formate în insule, ajungând în contact cu celulele B, pot induce alterări în structura şi funcţia acestora. A fost emisă şi ipoteza că amiloidoza insulară poate fi consecinţa, şi nu cauza alterărilor β-celulare.

Somatostatinul şi insulina inhibă secreţia de amilină, în timp ce glucagonul o stimulează. În acelaşi timp amilina inhibă secreţia de insulină. Pentru acest motiv, în ultima vreme s-a propus utilizarea terapeutică a analogului amilinei, numit *Pramlintidă*, care are modificaţi 3 aminoacizi în poziţiile 25, 26 şi 29. Această modificare structurală nu influenţează acţiunile fiziologice. Administrat pre-prandial întârzie golirea gastrică şi

Scanned with OKEN Scanner

creşterea glicemică post-prandială exagerată. Se anticipează totuşi că administrarea sa concomitent cu insulina creşte pericolul hipoglicemiei, dacă absorbţia insulinei şi efectul hipoglicemiant al acesteia se asociază cu întârzierea golirii gastrice.

3.4. Alte celule insulare (307, 485, 486, 487; LP: 11, 129, 219)

Secreţia celulelor A (glucagonul) şi a celulelor D (somatostatinul) va fi descrisă în capitolul dedicat hormonilor de contrareglare. Aici ne vom referi pe scurt, la secreţia celulelor C, cunoscută sub numele de polipeptid pancreatic (PP).

Polipeptidul pancreatic (descoperit incidental în 1971) este un hormon prezent în tractul digestiv al multor animale, având funcţii gastrointestinale şi metabolice. Este un polipeptid linear alcătuit din 36 resturi aminoacidice, dintre care ultimi 13 sunt comuni pentru om, bovine şi porc. Carbonul terminal din poziţia 36 este indispensabil acţiunilor sale fiziologice. Sursa polipeptidului pancreatic la om este pancreasul, întrucât pancreatectomia totală duce la dispariţia lui din sânge, chiar şi după stimulare.

Celulele C secretante de polipeptid pancreatic, evidenţiabile prin granule cu structură destul de specifică, se găsesc în cea mai mare parte în regiunea dorsală a capului pancreasului.

Timpul de înjumătăţire al polipeptidului pancreatic este de 6-7 min., apropiat de cel al insulinei. O parte este degradat în ficat, iar restul se elimină prin urină.

Stimulul cel mai puternic al secreţiei de PP este activitatea vagală colinergică. Vagotomia inhibă complet creşterile postprandiale (după un prânz bogat proteic) sau cele induse de hipoglicemie. Secreţia sa este inhibată de activarea α-adrenergică, de hiperglicemie, de creşterea plasmatică a AGL şi de somatostatin.

Concentraţia plasmatică bazală (à jeun) a PP este de cca. 50 pg/ml la adultul tânăr, crescând până la 100 pg/ml după 50 de ani şi la 150 pg/ml după 70 de ani.

Stimularea prandială a PP este bifazică: faza iniţială (cefalică sau nervoasă, blocată prin vagotomie) apare după câteva minute şi are maximum la 20-30 minute; faza tardivă (gastro-intestinală) apare la o oră şi durează 6-8 ore. Stimularea cea mai puternică este realizată de ingestia de proteine. Lipidele induc o stimulare uşoară, iar glucidele o stimulare foarte mică. Stimularea apare numai prin ingestia principiilor nutritive, nu şi prin administrarea lor i.v. La om, perfuzia i.v. de PP nu modifică evident concentraţia plasmatică a substraturilor metabolice. Dimpotrivă, influenţe

Scanned with OKEN Scanner

notabile se observă în secreţia exocrină pancreatică şi biliară, pe care o inhibă. Aceste efecte se înregistrează numai după stimulare prandială. Stimularea vagală colinergică are un efect opus.

În diabetul zaharat, pe măsura distrugerii celulelor B, celulele PP care nu sunt afectate pot lăsa impresia unei creşteri numerice, care nu este reală. Rolul lor în etiopatogenia şi fiziopatologia tulburărilor din această boală este neclar. Absenţa creşterii concentraţiei sale plasmatice după hipoglicemie este considerat ca un indicator al neuropatiei vegetative parasimpatice, corelându-se bine cu testele de diagnostic pentru neuropatia vegetativă cardiovasculară.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 4

INSULINA ŞI PEPTIDUL C

4.1. Introducere (46; LP: 87, 129, 219)

În anul 1921, Paulescu realizează o performanţă de excepţie în cercetarea fiziologică: descoperă în extractul apos de pancreas hormonul antidiabetic, pe care îl caracterizează magistral din punctul de vedere al proprietăţilor fiziologice şi farmaco-dinamice. Fără a cunoaşte natura chimică a hormonului, denumit de el "*Pancreină*", Paulescu sugerează că este vorba de o moleculă mare care nu poate trece bariera intestinală. În anul următor (1922) biochimistul Collip reuşeşte să purifice extractul pancreatic conţinând hormonul antidiabetic (pe care la acea vreme Banting şi Best l-au denumit "*Iletin*"), făcându-l administrabil la om, ca mijloc de combatere a diabetului zaharat. Între 1922 şi 1926 grupul canadian este interesat mai puţin de natura chimică a hormonului sau de fiziologia lui, atenţia lor fiind concentrată strict pe problemele legate de administrarea produsului la om. Contribuţia biochimistului George Walden, care în 1922 a elaborat tehnica de izolare a "punctului izoelectric" la care hormonul antidiabetic precipita (putând fi astfel extras din partea inactivă a produsului), a trecut neobservată. Ea este însă cea care a permis producerea pe scară largă a "insulinei", nume care este dat hormonului de MacLeod în 1922, după o sugestie făcută în 1909 de fiziologul belgian D. Meyer şi independent de el, de fiziologul englez, Sir Sharpey-Schaffer (1916). A urmat apoi un lanţ de cercetări şi realizări în domeniul studiului şi aplicării insulinei: în 1926, Abel descoperă în forma amorfă a insulinei structura cristalină; Sanger, în 1955 descrie secvenţa celor 51 aminoacizi care alcătuiesc molecula de insulină, aceasta devenind prima proteină cu structura primară elucidată; în 1959 Berson şi Yalow pun la punct tehnica radioimunologică de determinare a insulinei; sinteza chimică a insulinei în 1959 (Katsoyanis, Niu şi Zahu); în 1967, Steiner şi Oyer descoperă proinsulina, iar în 1969 Adams şi Hodgkin descriu structura tridimensională a insulinei (folosind tehnica difracţiei razelor X); obţinerea semi-sintetică a insulinelor modificate structural denumite "analogi insulinici" (Blendell, 1972); în 1977 Ullrich şi colab. obţin clonarea genei insulinei, iar în 1979 Goedell şi colab. realizează producerea insulinei prin bio-inginerie genetică.

Scanned with OKEN Scanner

4.2. Structura insulinei (484, 485, 487, 488; LP: 230, 231)

Forma activă a insulinei este cea de monomer, polipeptid conţinând 51 aminoacizi cu o greutate moleculară de 5808 Da. Structura primară a insulinei (fig. 4.1.) indică existenţa a două lanţuri polipeptidice asimetrice: lanţul A - cu 21 resturi aminoacidice şi lanţul B - cu 30 resturi aminoacidice, legate între ele covalent prin legături disulfhidrice: A7-B7 şi A20-B19. O legătură disulfhidrică suplimentară apare pe lanţul A între A6 cisteină prezenţi în moleculă şi A11. Toate legăturile disulfhidrice sunt realizate între cei 6 aminoacizi cisteină prezenţi în moleculă.

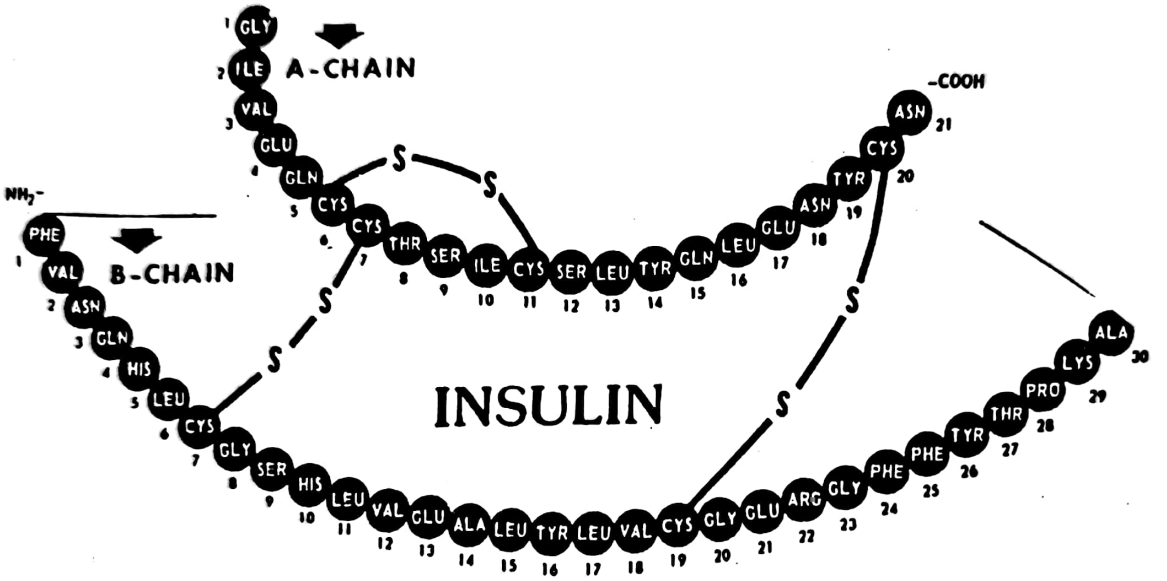


Fig. 4.1. *Structura primară (secvenţa aminoacidică) a insulinei*

Structura tridimensională a insulinei (precizată prin studiul difracţiei razelor X) indică o aglomerare a moleculelor de insulină sub formă de cristale (fig. 4.2.A). Reamintim că forma cristalină a insulinei a fost pusă în evidenţa încă din 1926, dar o analiză minuţioasă a acestei structuri a fost posibilă numai trei decenii mai târziu. Monomerii insulinici sunt legaţi între ei prin 2 atomi de Zn. Există mai multe tipuri de alcătuire a hexamerilor denumite T6; T3T6 şi R6. În funcţie de această asociere lanţul A se înfăşoară helicoidal după modelul helix-ansă-helix, având extremele helicoidale localizate între aminoacizi A2-A8 şi A12-A19. Lanţul B poate prezenta două stări: starea T în care el conţine un braţ extins prin azotul terminal, un α-helix central, o spirală de tip I (B20-B23) şi o bandă β-C-terminală şi starea R în care resturile B1-B9 au o formă helicoidală realizând un helix între aminoacizi B1 şi B19 (fig. 4.2.B).

Scanned with OKEN Scanner

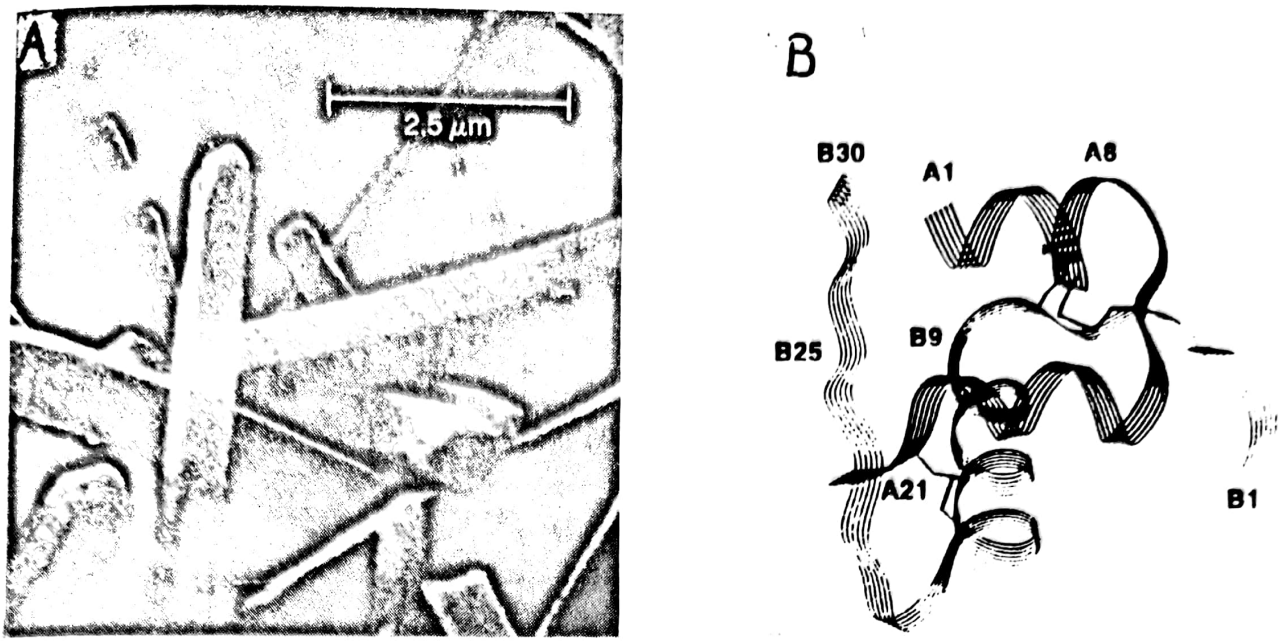


Fig. 4.2. *Structura cristalină a insulinei (A) şi reprezentarea schematică a formei T (B)*

Detaliile structurale menţionate, care au putut fi studiate până la dimensiuni atomice, situate sub 1 Å (fig. 4.3.A), exprimă cele 4 nivele de organizare a proteinelor: structura *primară* (cele 2 lanţuri aminoacidice A şi B legate între ele); cea *secundară* (conformaţia determinată de punţile de hidrogen în legăturile lor covalente); cea *terţiară* (conformaţia

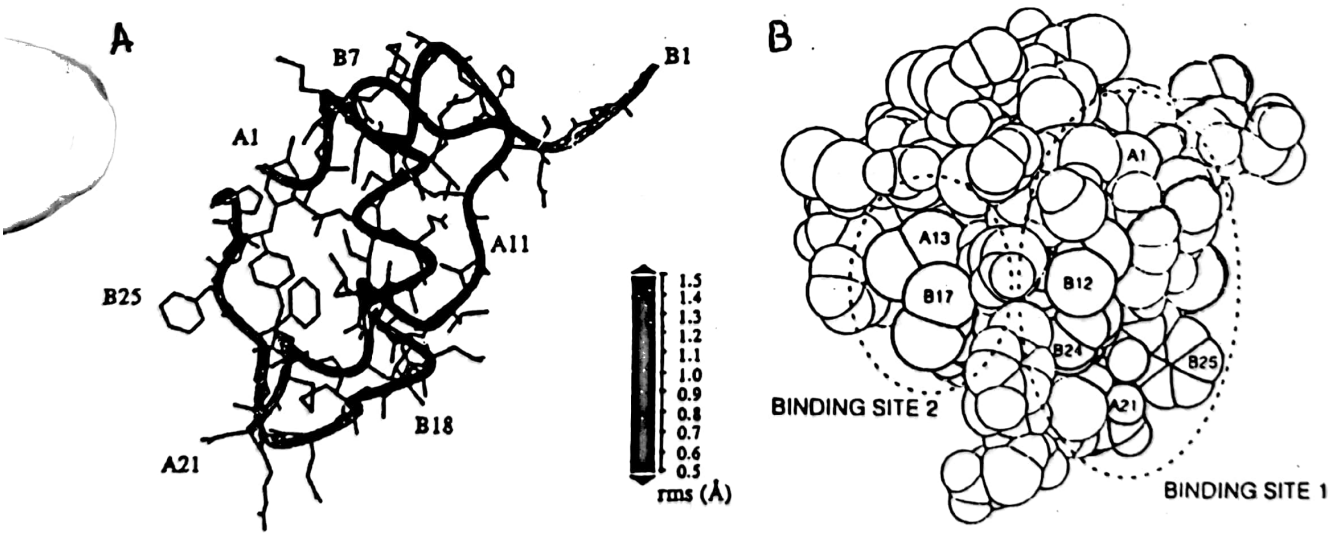


Fig. 4.3. *Reprezentarea grafică a structurii la nivel atomic a insulinei (A) şi a celor două situsuri specifice de legare (B)*

Scanned with OKEN Scanner

tridimensională a moleculei insulinei cu cele 3 helixuri prezente, 2 de tip α în lanţul A, şi una mai lungă în lanţul B; terminalul N al lanţului A şi terminalul C al lanţului B sunt aduse în apropiere unul de altul) de care depinde şi poziţia situsurilor sale de legare (fig. 4.3.B); structura *cuaternară* (se referă la asocierea celor 6 molecule de insulină, realizată prin interacţiuni ne-covalente şi care determină structuri simetrice dispuse pe un ax binar şi simetric).

Forma obişnuită a insulinei în insulele Langerhans sau în ţesutul s.c este cea de hexamer, format din 6 subunităţi (6 molecule de insulină) legate de ioni de Zn^{+2}. Formarea hexamerilor se realizează prin intermediul histidinei aflate în poziţia B_{10}. Trei resturi de histidină şi trei molecule de apă formează un complex octaedric cu un ion de Zn^{+2}. Hexamerul de insulină conţine două complexe identice de acest tip.

Forma circulantă a insulinei este cea monomerică. Această insulină are un aspect fusiform în care "vârful" cel mai proeminent reprezintă zona de legătură cu receptorul său specific. Este zona unde extremitatea terminală C a lanţului A se apropie de zona din lanţul B care are un aspect helicoidal. Resturile aminoacizilor Cis-B_{19} şi Glic-B_{23} formează 2 cuduri β care intră una în alta, graţie legăturilor de hidrogen dintre grupările de carboxil ale resturilor Cis-B15 şi Glic-B20, şi grupările NH ale resturilor aminoacidice corespondente, cele mai apropiate.

Ruperea punţilor disulfhidrice ale insulinei produce o desfacere a legăturilor covalente Cis-B_{19} cu Cis-A_{20}, care duce la pierderea activităţii biologice. De altfel, legăturile disulfhidrice din proteine se găsesc numai în zonele active ale moleculelor din spaţiul extracelular.

În molecula de insulină a mai fost identificată o legătură de tip electrostatic între grupările încărcate electric de sens opus şi anume, gruparea carboxil de pe lanţul A (A_{21}) şi grupările anionice de pe lanţul B (arginina-B_{22}). Zona helicoidală α cea mai lungă (de la Ser-B_9 până la Cis-B_{19}) realizează o structură amfoterică: resturile aminoacidice (hidrofobe) dirijate spre interior sunt apolare, în timp ce cele îndreptate spre exterior sunt mai ales polare (hidrofile).

Deşi insulina este una dintre cele mai mici proteine (jumătate din mărimea celei mai mici enzime), totuşi ea posedă toate propietăţile proteinelor globulare, inclusiv structura cuaternară.

În ciuda studiilor extensive ale acestei adevărate "molecule a secolului", poate cel mai bine cunoscută, insulina mai ascunde încă secrete în ceea ce priveşte relaţia structură-funcţie, exprimată plenar numai în momentul legării sale de receptorul specific.

Este interesant de notat faptul că modificări discrete în structura insulinei, realizate prin bio-inginerie genetică, pot crea analogi insulinici cu

Scanned with OKEN Scanner

afinitate foarte scăzută (de numai 0,05%), sau cu afinitate foarte crescută pentru receptori (circa 700%) faţă de cea a insulinei.

Descrierea detaliată a structurii insulinei este departe de a fi numai un exerciţiu teoretic. Toate detalile privind structura aminoacidică, conformaţia realizată de răsucirile axiale ale lanţurilor sale, poziţia sarcinilor electrice, raporturile realizate cu alte molecule insulinice, au o importanţă deosebită pentru acţiunea biologică a celui mai important hormon din organismul uman.

Prin definiţie 1 mg de proteină insulinică pură reprezintă echivalentul a 24 unităţi internaţionale (U).

Structura aminoacidică a insulinelor la diferite animale este destul de asemănătoare cu cea a omului. Fac excepţie aminoacizii din poziţiile $A_{8, 9}$ şi $_{10}$, precum şi cel din poziţia B_{30}, care pot fi diferiţi. Cea mai asemănătoare cu insulina umană este insulina de porc care posedă în poziţia B_{30} alanină, în loc de treonină (la om). Insulina bovină diferă atât prin prezenţa alaninei în B_{30}, cât şi a alaninei şi respectiv valinei în poziţiile A_8 şi A_{10}, în loc de treonină şi respectiv izoleucină (la om).

4.3. Sinteza insulinei (242, 484, 485, 486)

În 1967 Steiner şi colab. au descris structura proinsulinei (precursorul insulinei). Ea este alcătuită dintr-un singur lanţ polipeptidic, conţinând 84 aminoacizi şi având o greutate moleculară de cca. 9000 Da. Există şi un precursor al proinsulinei, numit pre-proinsulină (cca. 11500 Da), alcătuit din 107 aminoacizi, care conţine un peptid "de semnalizare" alcătuit din 23 resturi aminoacidice, având la extremitate o grupare NH_2. El este desfăcut din moleculă în lumenul reticului endoplasmtic rugos, producând proinsulina.

Sinteza proinsulinei are loc în reticulul endoplasmatic rugos, acolo unde au loc toate sintezele proteice. Prima etapă a sintezei constă în apariţia unui mic peptid, numit "de semnalizare". În final, molecula conţine: lanţul B al insulinei, peptidul C şi lanţul A al insulinei, în această ordine. Odată sintetizată, proinsulina este transportată în reticulul endoplasmatic rugos şi în complexele Golgi sub forma unor vezicule netede. Acest transport este consumator de energie (furnizată de ATP), şi se efectuează de-a lungul reţelei microfilamentoase-microtubulare bine reprezentate în celula β-pancreatică. În aparatul Golgi, care cuprinde mai multe compartimente, proinsulina este detaşată de alte proteine nesecretorii, fiind trecută în compartimentul său denumit *trans*. Aici are loc formarea granulelor capsulate "imature", din care vor apărea granulele "mature", care conţin proinsulină, dar şi molecule de insulină şi, evident, de peptid C, care apare

Scanned with OKEN Scanner

într-o proporţionalitate echimolară (fig. 4.4.).

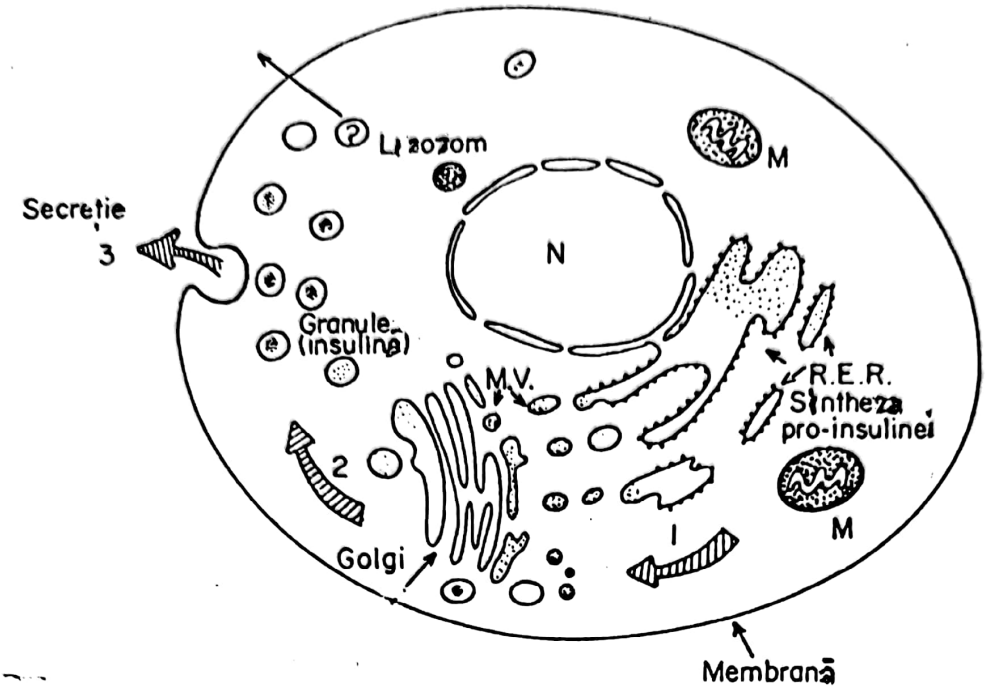


Fig. 4.4. *Reprezentarea schematică a sintezei de proinsulină în reticulul endoplasmatic rugos (RER) sub formă de microvezicule (MV)*

Proinsulina este o moleculă mare, alcătuită din cele două lanţuri (A şi B) ale insulinei, precum şi a unei molecule conţinând 32 aminoacizi, denumit peptid C sau de legătură (fig. 4.5.). Fiecare din aceste componente joacă un rol fiziologic important în homeostazia metabolică.

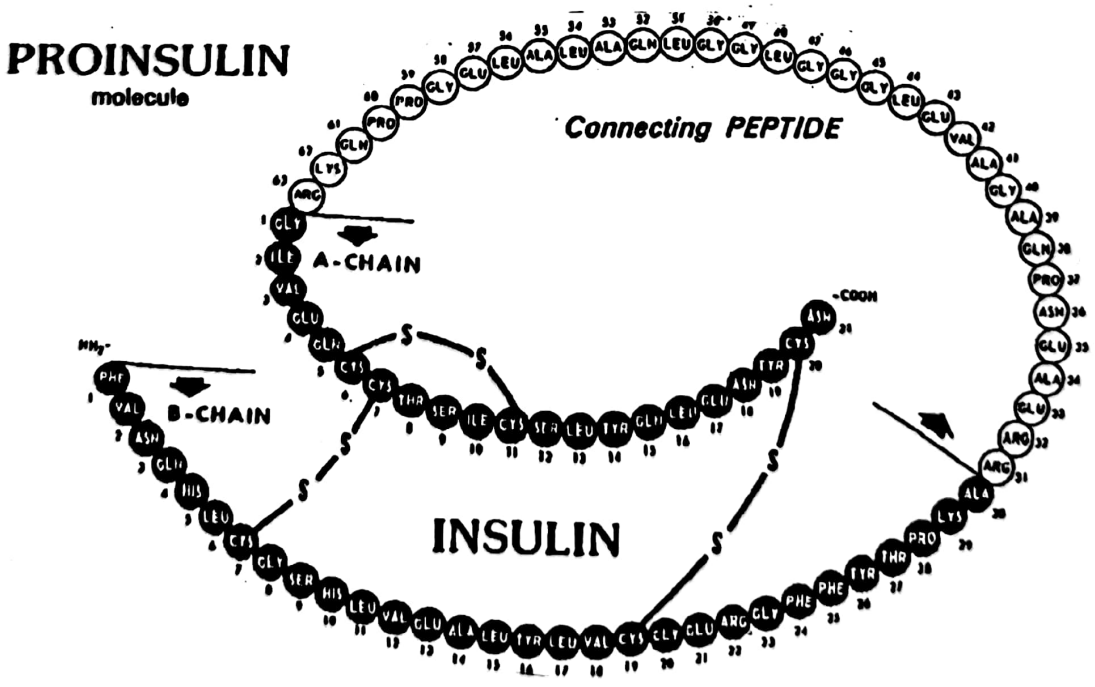


Fig. 4.5. *Structura moleculei de proinsulină*

Scanned with OKEN Scanner

4.4. Gena insulinei (301, 485, 486, 487)

Gena insulinei este situată în regiunea p13 a braţului scurt al cromozomului 11, fiind situată alături de genele IGF2 şi a tirozinkinazei. Structura genei insulinei a fost secvenţializată, dovedindu-se a fi polimorfă, în special în regiunea 5' din extremitatea sa. Heterogenitatea genei insulinei nu pare a influenţa transcrierea moleculei insulinei şi nu pare a fi implicată în etiopatogenia diabetului.

Gena insulinei este alcătuită din 3 *exoni* (zone ce codifică lanţurile peptidice ale proinsulinei: lanţul B, peptidul C şi lanţul A) şi 4 *introni* (regiuni necodificante).

Expresia genei insulinei este restrânsă la celulele ß-pancreatice printr-un mecanism de programare specifică de ţesut. Ea este influenţată de unii factori de mediu. Cei mai mulţi reprezintă stimulii fiziologici ai secreţiei de insulină: glucoza şi alte zaharuri, leucina, inozina, guanozina şi riboza. Arginina, care stimulează secreţia de insulină, inhibă biosinteza insulinei.

În ADN-ul celulelor β, codificarea sintezei se face utilizând ca matrice, o secvenţă din catena sa helicoidală. Cu această secvenţă se formează ARN mesager (ARNm) care iese din nucleu şi pătrunde în citoplasmă unde întâlneşte ribozomii implicaţi în sinteza de insulină, care se află situaţi pe reticulul endoplasmatic rugos. Ribozomul fixat la extremitatea catenei ARNm alunecă încet de-a lungul ei ca un inel "citind" (şi transcriind) informaţia existentă pe ARNm. Apoi, prin intermediul ARN de transfer (ARNt) aduce aminoacizii preluaţi din citoplasmă, incluzându-i în lanţurile polipeptidice caracteristice moleculei de proinsulină.

Mutaţii în gena insulinei pot apărea în regiunea flancurilor ei. Producea unei insuline structural anormale este posibilă, dar rară. "Insulina Chicago", "insulina Los Angeles", "Insulina Wacayama" sunt exemple de insuline mutante, cu structură modificată. "*Insulinopatiile*", aşa cum au fost numite aceste tulburări se manifestă prin hiperinsulinism şi toleranţă alterată la glucoză. Tulburarea este rară şi nu poate explica decât o minoritate din cazurile DZ. În aceste cazuri pacienţii produc atât insulină normală (în cantităţi mai mici), cât şi insulină anormală. Întrucât insulina normală se utilizează şi dispare din circulaţie, în plasmă se acumulează insulina anormală, inducând hiperinsulinismul "ineficient", căci tehnica de determinare a insulinemiei nu face o distincţie între cele două forme. La aceşti pacienţii, semnele de insulino-rezistenţă lipsesc.

O altă tulburare a genei insulinei este "hiperproinsulinemia familială" care se caracterizează prin tulburarea transformării proinsulinei în insulină, de unde concentraţia plasmatică crescută a proinsulinei. Clivarea

Scanned with OKEN Scanner

incompletă a peptidului C face ca acesta să rămână "agăţat" de molecula insulinei. O altă cauză de hiperproinsulinemie constă într-o mutaţie în poziţia B_{10} de tip His--Asp. Tulburarea este foarte rară, fiind descrise numai câteva cazuri până în prezent.

4.5. Granulele secretorii (301, 485, 486, 487)

Celulele β conţin o serie de microsfere cu diametrul de 200-300 nm, alcătuite dintr-o zonă centrală densă ocupată de cristalele de insulină, înconjurate de un strat mai puţin dens. Ele sunt delimitate de o membrană fosfolipidică simplă. Granulele posedă o importantă activitate proteolitică. Un procent de cca. 10% din granulele celulelor β sunt utilizate în perioada secretorie şi tot atâtea sunt formate în perioada imediat următoare.

Granulele celulelor β sunt structuri complexe în care, pe lângă insulină şi proinsulina (rezultată din desfacerea legăturilor Arg-Arg din poziţia 31-32 şi Lis-Arg din poziţia 64-65), mai sunt puse în evidenţă şi alte proteine diferite al căror număr depăşeşte 20. Ele participă în procesul complex al generării, stocării şi apoi eliberării în sânge a conţinutului hormonal. În DZ de tipul 2, fluxul secreţiei insulinice poate fi alterat oriunde pe parcursul său. Printre compuşii prezenţi în celulele β se află *pancreastatinul* (peptid hormonal inhibitor al secreţiei de insulină), *β - graninul* şi *amilina*. Enzimele de conversie a proinsulinei par a juca un rol important în apariţia acestor peptide, a căror semnificaţie este puţin cunoscută. DZ de tip 2 este asociat atât cu o secreţie crescută de proinsulină, cât şi cu producţie inadecvată de pancreastatin sau amilină, ambele având efect inhibitor asupra secreţiei de insulină.

În granulele mature insulina se asociază în dimeri, în prezenţa zincului. Dimerii se pot asocia în hexameri. Zincul leagă moleculele prin legături realizate cu histidina din poziţia 10 a lanţului B. Hexamerii insulinici se aglomerează realizând structura cristalină. Acest proces are loc datorită concentraţiilor mari ale moleculelor de insulină şi de Zn^{+2}, în condiţiile unui mediu acid. Peptidul C nu intră în structura cristalină aflată în mijlocul granulelor, fiind dispersat la periferia granulelor.

Exocitoza (procesul de eliberare a insulinei din celula β) începe prin fuzionarea granulei cu membrana plasmatică, după care urmează eliberarea conţinutului granulei în spaţiul extracelular. Deplasarea granulelor mature către membrana celulară se face pe reţeaua microtubulară-microfilamentoasă prezentă în citoscheletul celulei. Se pare că în procesul exocitozei sunt antrenate nu granulele vârstnice, ci cele mai tinere.

Criofagia este procesul prin care granulele sunt degradate de către enzimele prezente în lizozomii celulelor β.

Scanned with OKEN Scanner

Cauza hiperproinsulinemiei întâlnită în DZ de tip 2 pare a fi datorată turnover-ului prea rapid al granulelor secretorii, care nu lasă timp suficient pentru desfacerea proinsulinei în componentele sale.

4.6. Secreţia de insulină (2, 102, 114, 173, 347, 395, 403, LP: 42, 79, 80, 114, 118, 125, 163, 164, 183, 211, 218)

Stimularea secreţiei de insulină începe după o creştere a glucozei peste 90-100 mg (5-5,5 mmol)/dl, are o pantă ascendentă, între 100-250 mg/dl, atingând capacitatea cvasi-maximală la 300 mg (16,5 mmol)/dl. Peste această valoare, creşterile insulinemice sunt nesemnificative (fig. 4.6.). Aspectul sigmoidal al curbei de răspuns glucoză/insulină poate fi datorat distribuţiei gaussiene a pragului de stimulare pentru secreţia de insulină între diferitele celule ß. Unele celule par a fi mai sensibile decât altele, stimularea lor fiind progresivă.

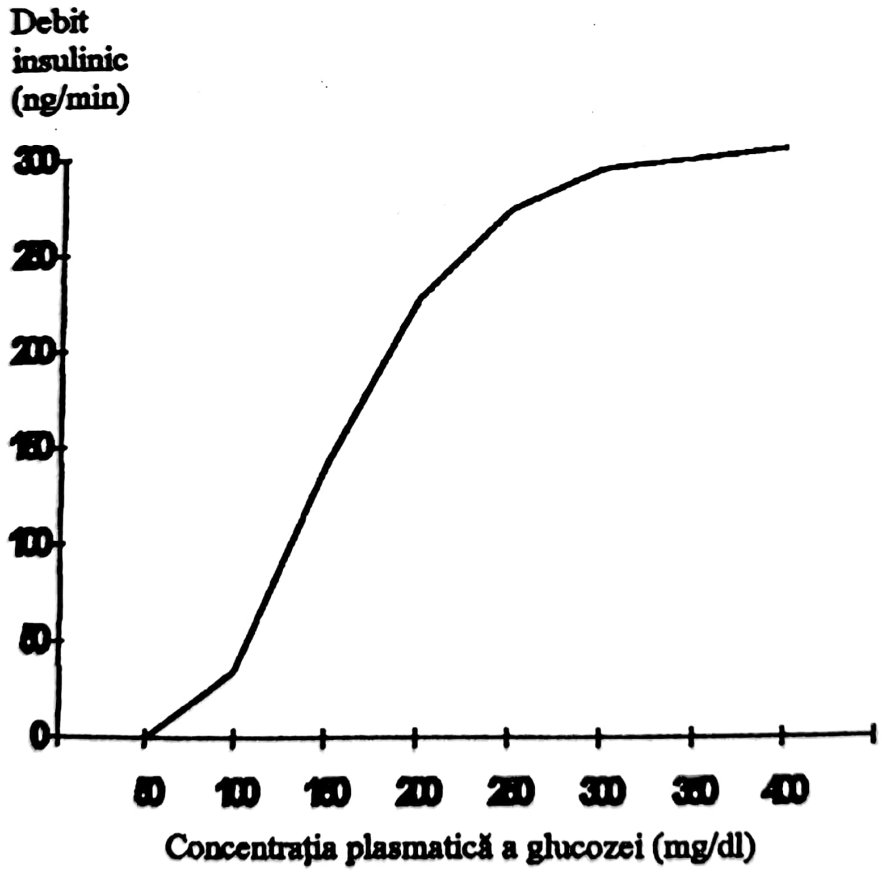


Fig 4.6. *Stimularea secreţiei de insulină începe după creşterea glucozei plasmatice peste 90-100 mg/dl şi este cvasi-maximală la valori glicemice de 300 mg/dl*

Scanned with OKEN Scanner

Secreţia de insulină care apare după creşterea bruscă a glicemiei, este *bifazică*: în primele 2-3 minute se înregistrează un răspuns *precoce* care scade în următoarele 3 minute, ajungând sub valoarea de pornire.

Urmează apoi un răspuns *tardiv* care durează cca. 30 min (fig. 4.7.). Acest comportament insulino-secretor sugerează existenţa unor compartimente insulinice distincte, ale căror localizare şi semnificaţie constituie încă subiect de discuţie.

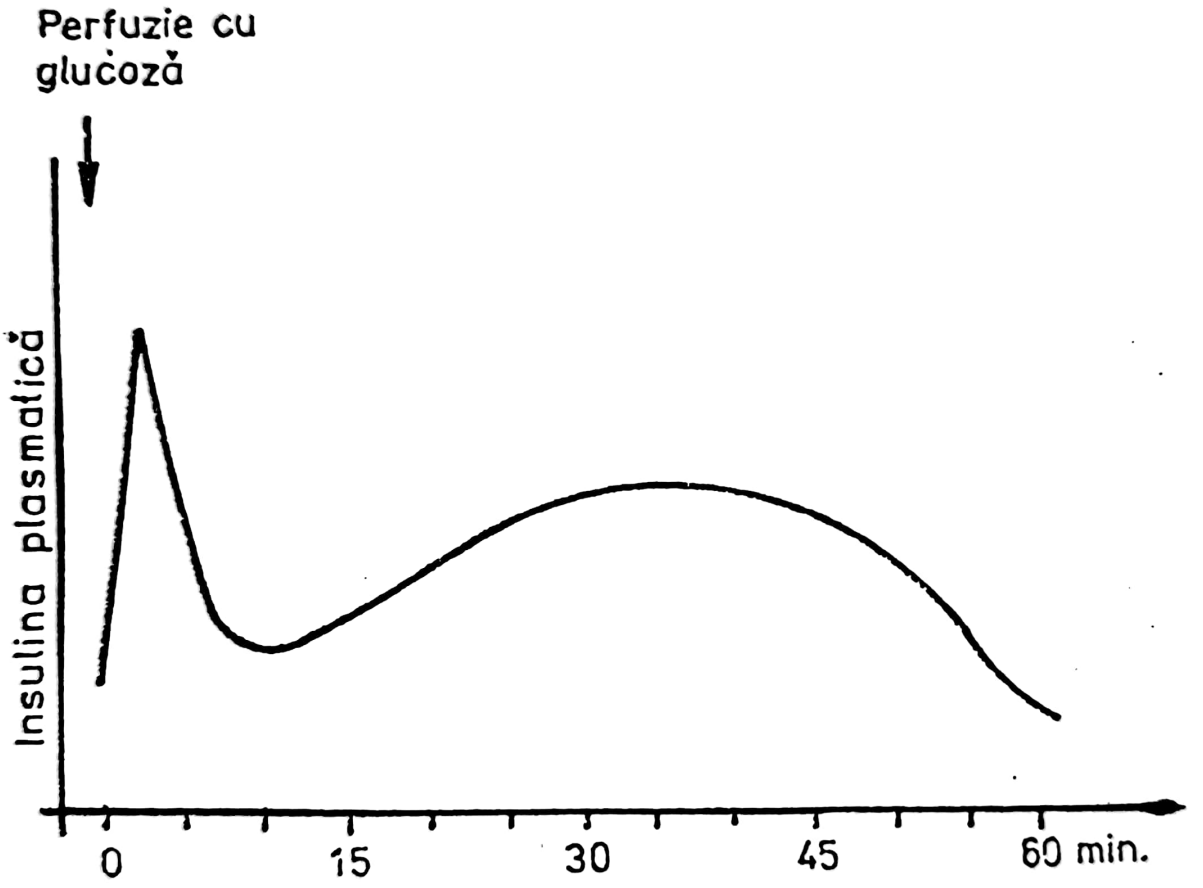


Fig. 4.7. *Secreţia bifazică a insulinei; faza precoce apare la 5-7 min*

Eliberarea insulinei din celulele β în condiţii à jeun şi post stimulare, este pulsatilă. Au fost descrise 2 tipuri de pulsaţii, unele cu frecvenţă înaltă (cu perioade de 10-15 min.) şi altele cu frecvenţă joasă (cu perioadă de 90-120 min.). Din insulinemia à jeun, 70% rezultă din peak-urile secreţiei de insulină. Pierderea pulsatilităţii secreţiei insulinei se întâlneşte în faza preclinică sau prehiperglicemică a diabetului şi a fost

Scanned with OKEN Scanner

asociată cu creşterea rezistenţei periferice la acţiunea insulinei.

Caracterul pulsatil al secreţiei insulinice a fost bine pus în evidenţă cu ajutorul tehnicii analizei spectrale a semnalelor secretorii.

Întrucât caracterul pulsatil al secreţiei de insulină s-a demonstrat şi pe insule izolate, pacemaker-ul ei a fost localizat în interiorul celulelor β. El este dependent de homeostazia i.c. a calciului (care prezintă şi el o variaţie de acelaşi tip), ca şi de consumul de O_2. Au fost, de asemenea, identificate pulsaţii în concentraţia mitocondrială de piruvat şi α-glicerofosfat, precum şi de ATP/ADP.

Este evident că absorbţia insulinei din ţesutul s.c. nu poate mima ritmul secretor pulsatil.

Postprandial se înregistrează o creştere rapidă a secreţiei de insulină, ducând la o concentraţie crescută în vena portă. În acest fel, celulele hepatice sunt expuse unei concentraţii insulinice mult mai mari decât celulele ţesuturilor periferice. Câteva enzime cheie în diferite căi metabolice (hexokinaza şi glucokinaza, în primul rând) sunt dependente de secreţia insulinică pulsatorie. Ele reglează stocarea glucozei aflate post-prandial în exces faţă de nevoile de moment.

Pancreasul adult al omului conţine cca. 200 U, adică 2 mg insulină.

Secreţia cumulativă de insulină este cea înregistrată într-o perioadă de timp dată. Dezavantajul este că în valoarea calculată (ca suprafaţă sub curbă, de exemplu) se pierd multe din informaţiile ce rezultă prin analiza în dinamică a valorilor (de exemplu, cele două peak-uri, precoce şi tardivă, ale secreţiei).

În condiţii bazale, pancreasul omului secretă 1 mg insulină pe zi, adică 40 µg/oră (40µg = 1 U), ceea ce corespunde la 24 U/zi. Se adaugă încă 24 U postprandial. În total, secreţia insulinei este de cca. 48 U insulină, adică 2 mg/zi.

Insulina plasmatică se exprimă fie în µU/ml sau per l, sau în pMol/l. (1µU/l = 6,7 pMol/l). Insulinemia à jeun variază între 10-25 mU/l (67-174 pMol/l).

Timpul de înjumătăţire al insulinei administrate i.v. este de 5-6 min. atât la nediabetici, cât şi la diabeticii fără complicaţii. La diabeticii cu anticorpi insulinici serici, timpul de înjumătăţire al insulinei poate creşte de câteva ori. Acest lucru însă, aparent nu modifică substanţial acţiunea insulinei.

Conţinutul în proinsulină al pancreasului este de 1-3% din cel al insulinei. Ea are însă un timp de înjumătăţire mai lung (cca. 17 min.), putând explica până la 10-25% din valoarea imunoreactivităţii insulinice plasmatice. În unele forme de DZ de tip, 2 proinsulina creşte în mod semnificativ. Întrucât însă, ea are numai 2-3% din bioactivitatea insulinei,

Scanned with OKEN Scanner

concentraţia de insulină biologică activă este mai mică decât cea estimată prin imunodozare. Acest lucru ar putea explica discordanţa dintre insulinemia plasmatică crescută şi efectul insulinic mai mic înregistrat în unele forme de DZ de tip 2.

4.7. Degradarea şi măsurarea clearance-ului insulinei (485, 486)

Valoarea insulinei plasmatice determinate la un moment dat depinde de 3 factori: (a) secreţia şi eliberarea ei în circulaţie; (b) distribuţia ei în compartimentele hidrosolubile ale organismului (plasmă, cca. 4%, spaţiul interstiţial, cca. 10%, receptori etc.); (c) înlăturarea din circulaţie, fie prin utilizare şi degradare, fie prin eliminare.

Inactivarea insulinei are loc în ficat (la un clearance de 7 ml/kg/min.), rinichi (clearance de 3 ml/kg/min.), muşchi şi adipocite. Jumătate din insulina care ajunge în ficat este utilizată aici şi nu mai apare în circulaţia sistemică. Insulina este filtrată în glomerulul renal, de unde este reabsorbită şi apoi degradată în epiteliul tubular. Restrângerea funcţiei renale duce la o scădere a ratei de dispariţie a insulinei circulante. Afectarea hepatică are un efect mai scăzut. Dimpotrivă, în muşchi şi în adipocite un procent de 10-30% din insulină este re-eliberată în circulaţie prin "retroendocitoză", putând fi reutilizată ulterior.

Clearance-ul insulinei este apreciat la 12-15 ml/kg/min. (cca. 900 ml/min. pentru un adult de 70 Kg), cu o variabilitate interindividuală de cca. 20%. Aceste valori se înregistrează în condiţiile unei concentraţii plasmatice a insulinei < 90 μU/ml, valoare care numai rareori este depăşită în condiţiile fiziologice la persoanele normale. Cleareance-ul insulinei este cel mai bine apreciat prin studiul raportului molar dintre peptidul C şi insulină. O altă metodă se bazează pe injectarea i.v. a insulinei marcate, urmată de trasarea curbei scăderii concentraţiei sale plasmatice. În fine, clearance-ul insulinei poate fi considerat ca egal cu cantitatea de insulină administrată în perfuzie continuă, în perioada în care concentraţia sa plasmatică rămâne constantă.

Degradarea proteolitică a insulinei în ficat apare atât la suprafaţa celulelor, cât şi după internalizarea hormonului. După cuplarea pe receptorii specifici, insulina este metabolizată în endozomi, unde are loc prima etapă a degradării. O altă parte a insulinei este degradată în lizozomi.

O mică parte din insulina internalizată în hepatocite sau adipocite poate rămâne nedegradată.

La pacienţii la care insulina este adminstrată s.c., o parte este degradată la locul injecţiei. Unele cazuri de "insulino-rezistenţă" pot fi

Scanned with OKEN Scanner

explicate prin degradarea exagerată a insulinei în ţesutul adipos subcutanat.

Au fost identificate unele enzime capabile să desfacă molecula insulinei în mai multe componente, dintre care menţionăm: glutation-insulin-transhidrogenază.

4.8. Activitatea electrică a celulelor β (485, 486, 487; LP: 129, 219, 230, 231)

Una din caracteristicile fundamentale ale celulelor vii este aceea a activităţii electrice celulare. Celulele β-pancreatice *nestimulate* (aflate într-un mediu în care glucoza se găseşte la valori nestimulatorii, adică sub 60 mg/dl) prezintă un potenţial de membrană stabil, situat în jur de -70 mV. În alte celule diferenţa de potenţial dintre interiorul şi exteriorul celulei în condiţii "bazale" variază între -30 şi -90 mV. În celulele zise excitabile (neuronii, structurile miocardice, fibrele musculare), variaţia potenţialului electric (cunoscută ca *potenţial de acţiune)*, constituie factorul de activare şi de control al funcţiilor specifice acestora (transmisia influxului nervos, contracţia ritmică cardiacă, contracţia musculară). Celulele β-pancreatice, ca şi celulele altor glande cu secreţie internă, prezintă şi ele variaţii ale potenţialului electric care se asociază cu *semnalizarea* modificărilor mediului extracelular (creşterea concentraţiei substanţelor insulinotrope), cu *secreţia* de insulină, cu *transportul* granulelor secretorii către periferia celulei şi cu procesul de *emiocitoză* (exocitoză).

Concentraţia prag la care glucoza începe să stimuleze producerea şi eliberarea de insulină din insulele şoarecelui *in vitro*, este de cca. 7 mMol. Un exemplu tipic de modificare a activităţii electrice indusă de creşterea glicemică de la cca. 120mg/dl la cca. 190mg/dl reiese limpede din fig. 4.8. din care rezultă că după cca. 30 secunde de la creşterea glicemiei se înregistrează o salvă de descărcări electrice exprimând procesul de expulsie a insulinei din celula β-pancreatic .

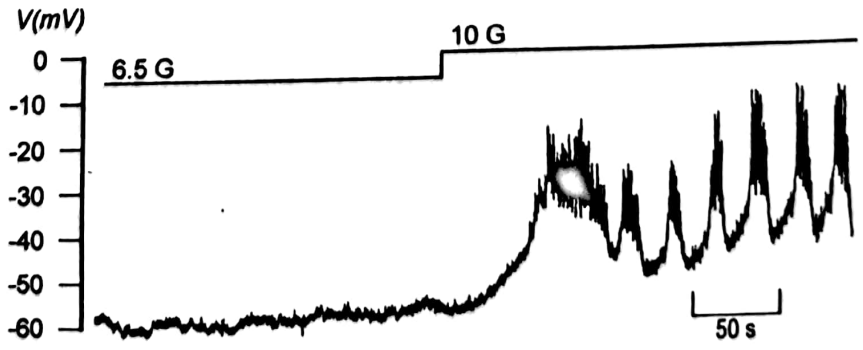


Fig. 4.8. Exemplu de înregistrare a activităţii electrice din celulele β-pancreatice intacte prin creşterea glicemiei de la 6,5 la 10 mmol/l.

Scanned with OKEN Scanner

Când insulele sunt perfuzate cu un mediu conţinând 10 mM glucoză/litru, celulele B prezintă o activitate electrică tipică, manifestată prin unde repetitive lente ale potenţialului de membrană, cu descărcări de unde rapide suprapuse pe acest platou. Glucagonul alungeşte undele lente, scurtând intervalele dintre ele.

În prezenţa concentraţiilor mari de glucoză (20 mMol) membrana celulelor β este persistent depolarizată, prezentând o activitate de vârf continuă.

Activitatea electrică ce apare în celulele β, asociate procesului de secreţie insulinică, pare a fi legată, pe de o parte, de scăderea permeabilităţii de repaus pentru K^+, iar pe de altă parte de creşterea conductanţei pentru Ca^{+2}, şi în consecinţă a concentraţiei i.c. a acestui cation, acest din urmă proces fiind potenţat de AMP ciclic.

În ultima vreme, activitatea electrică a celulelor β a fost pusă în legătură cu sistemul cotransportor pentru Na^+, K^+ şi Cl^-, care poate servi ca o pompă de clor îndreptată către interior. Aceasta ar explica concentraţia de Cl^- mai mare în celulele β, care depăşeşte pe cea presupusă de distribuţia pasivă nernsterniană.

Activitatea bioelectrică celulară depinde în cea mai mare măsură de prezenţa structurilor proteice din alcătuirea lor. Prin natura electrică a moleculelor proteice, acestea sunt cele mai apte de a fi influenţate de modificările electrostatice endogene sau exogene. Structura electrică a proteinelor rezultă, în primul rând, din participarea variabilă în alcătuirea lor a aminoacizilor bazici, încărcaţi pozitiv (lizină, arginină şi histidină) şi a aminoacizilor încărcaţi negativ (acidul aspartic şi acidul glutamic). Întrucât unitatea peptidică este alcătuită din aminoacizi, ea reprezintă în fapt un bipol electric, în timp ce lanţurile α-helicoidale reprezintă macrodipoli organizaţi printr-o simetrie de sarcini electrice, care alternează de-a lungul lanţului peptidic. Orice modificare ionică intracelulară va modifica configuraţia sarcinilor electrice existente, inducând o serie de modificări conformaţionale, care stau la baza diferitelor activităţi specifice celulelor în cauză. În procesul secretor şi exocitotic, modificarea concentraţiei intracelulare a Ca^{+2} se pare că joacă un rol esenţial. Într-adevăr, nu există ţesut în care să nu se fi identificat canale de Ca^{+2} operate de receptori.

Transportul veziculelor secretorii către membrana celulei este legat de prezenţa în citoscheletul celulelor β a microfilamentelor de tip microtubular, care se inseră printr-o extremitate pe membrana nucleară (prin unitatea C-terminală), iar prin cealaltă de membrana plasmatică (prin unitatea N-terminală). Activitatea transportoare este legată de prezenţa *miozinei*, care are capacitatea activării ATP-azei de către *actină*. Se ştie că miozina hidrolizează ATP-ul la un ritm cuplat direct cu forţa motorie

Scanned with OKEN Scanner

generată. O altă proteină mecanochimică care participă la transportul unor organite intracelulare este *kinizina*, moleculă care permite transportul cu o viteză maximă de 0,5 μm/s. O moleculă de kinizină poate hidroliza 50 molecule ATP/s.

Exocitoza (fuzionarea veziculelor citoplasmatice cu membrana celulară), este un proces care presupune, ca o primă etapă, formarea unui "por de difuziune" între veziculă şi membrana celulară, care se aseamănă anatomic şi funcţional cu un canal ionic. Deschiderea porului de fuzionare se însoţeşte de generarea unui curent electric tranzitor. El poate fi dependent de o pompă de hidrogen electrogenă, întrucât lumenul veziculelor este mai acid decât mediul citozolic.

Înregistrarea activităţii electrice a celulelor β la suprafaţa corpului este posibilă, şi poartă numele de electropancreatogramă (EPG). Ea poate fi pusă în evidenţă sub forma unei variaţii a diferenţei de potenţial în condiţii de stimulare a celulelor β, ca de exemplu în cursul unei probe de hiperglicemie provocată oral. Nu se ştie dacă această activitate electrică exprimă intensificarea procesului de producţie intracelulară a insulinei (apariţia de microvezicule) sau descărcările de potenţial care însoţesc procesul de exocitoză. Faptul că celulele insulare de acelaşi tip sunt legate între ele prin "joncţiuni gap", care reprezintă un sistem de conectare electrică, ar putea explica descărcările electrice succesive din celulele insulare identice.

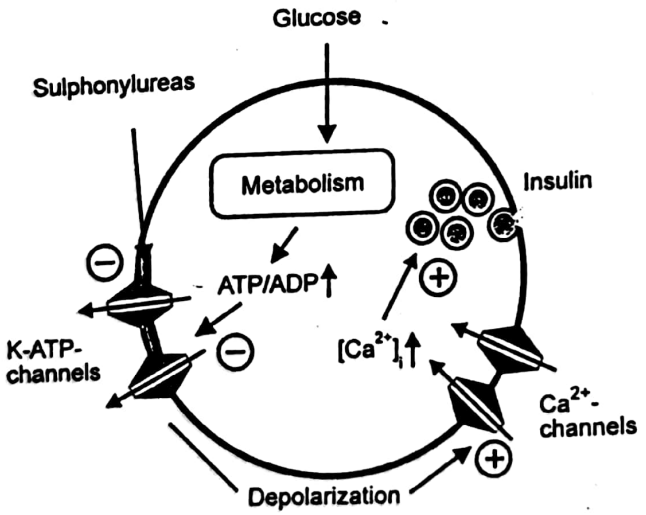


Fig.4.9. *Schema mecanismului de acţiune al sulfonilureicelor: închiderea canalelor de K^+ depolarizează membrana celulei β producând un influx de Ca^{+2} ce stimulează insulinosecreţia*

Cât priveşte semnificaţia activităţii electrice din celulele β, ea rămâne a fi precizată în viitor. Punctul nostru de vedere este acela că activitatea electrică este dezvoltată de celulele β ca răspuns la diferiţi stimuli insulinotropi, în vederea declanşării proceselor secretorii şi de transport. Pe această cale poate fi realizată şi activitatea stimulatorie a sistemului nervos simpatic, mediată de receptorii colinergici, care reprezintă în fapt, o variantă a canalelor ionice electrogene.

Este interesant de notat faptul mecanismul de acţiune al sulfonilureicelor este legat de influenţa pe care acestea o exercită asupra canalelor ionice din membrana celulelor β (fig.4.9).

Scanned with OKEN Scanner

O posibilitate ar fi ca sulfonilureicele să producă o scădere a conductanţei canalelor de K^+, cu depolarizarea membranei şi deschiderea canalelor de Ca^{+2} dependente de voltaj. O a doua posibilitate se referă la influenţa lor directă asupra transportului de Ca^{+2} prin membrana celulelor β.

4.9. Răspunsul celulelor beta la diferiţi stimuli (64, 485, 486, 487, 488; LP: 129, 219)

Insulina este un hormon ce asigură homeostazia carburanţilor, secreţia sa fiind influenţată de concentraţia plasmatică a glucozei, a unor aminoacizi, a acizilor graşi şi a corpilor cetonici.

Întrucât secreţia de insulină este influenţată şi de alţi compuşi hormonali sau agenţi farmacologici, celulele β trebuie să înregistreze şi să prelucreze rapid toate semnalele venite din mediul său, şi să-şi modifice în mod adecvat secreţia.

Substanţele care pot creşte secreţia de insulină în absenţa altor agenţi stimulatori, sunt: glucoza, leucina, inozina, acidul α-cetoizocaproic şi unele substanţe farmacologice.

Substanţele care pot creşte secreţia de insulină, numai în prezenţa unei concentraţii fiziologice de glucoză, sunt: fructoza, unii aminoacizi, AGL, corpii cetonici, acetilcolina, glucagonul, unii hormoni gastro-intestinali şi unele substanţe chimice medicamentoase, cele mai multe din clasa sulfonilureicelor. Răspunsul insulinemic înregistrat după glucoză şi arginină este cu circa 20% mai mare decât cel înregistrat numai după administrarea de glucoză (fig. 4.10).

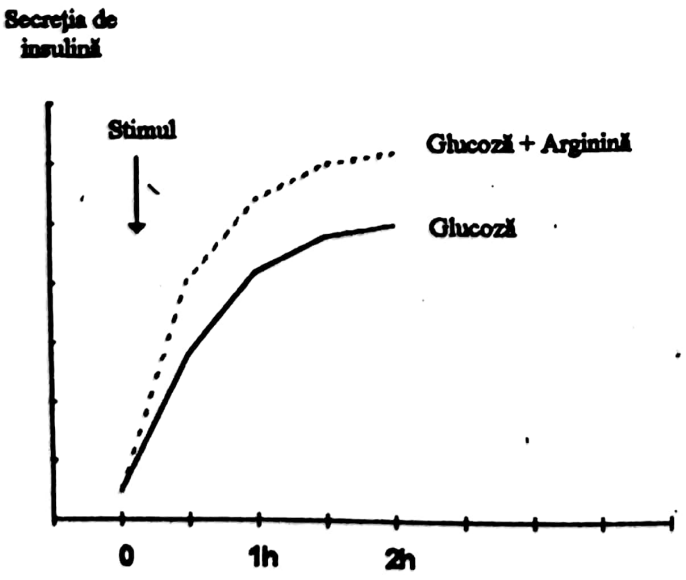


Fig. 4.10. *Efectul aditiv al argininei asupra stimulării insulinei de către glucoză*

Semnificaţia caracterului prioritar al modificării concentraţiei de glucoză asupra secreţiei de insulină însă este evident: scăderea glicemiei sub o anumită limită trebuie să împiedice stimularea secreţiei de insulină de către stimuli neglucozici. Dimpotrivă, o creştere mică a glicemiei sau a glucozei, mai ales în prezenţa altor stimuli (aminoacizi, AGL - aşa cum se întâmplă postprandial) induce o puternică secreţie insulinică. Dependenţa homeo-

Scanned with OKEN Scanner

staziei glicemice de concentraţia plasmatică a glucozei este explicată prin necesitatea prevenirii atât a hiperglicemiei, cât şi a hipoglicemiei.

În cursul unei stimulări fiziologice (de exemplu, un prânz obişnuit) insulinemia creşte în sângele periferic de la 10-15 la 50-75 μU/ml. Creşterea insulinemiei în vena portă este de 3-5 ori mai mare decât cea din circulaţia periferică, putând atinge post-prandial 300-350 μ/ml.

Stimularea prelungită a celulelor β, cu concentraţii mari de glucoză, duce progresiv la o scădere a secreţiei de insulină. Fenomenul a fost numit de "desensibilizare" a celulelor β, şi stă la baza teoriei "glucotoxicităţii", adică a deteriorării mecanismului reglator insulinic prin suprasolicitare prelungită.

Fenomenul de "desensibilizare" al celulelor β se înregistrează numai după expunerea prelungită a celulelor la un mediu hiperglicemic. Dimpotrivă, o stimulare acută (printr-o creştere de scurtă durată a glicemiei) "sensibilizează" celula β, astfel încât răspunsul la un al doilea stimul va fi mai mare.

4.10. Tehnica de dozare a insulinei (485, 486, 487; LP: 68, 73, 91, 117, 118, 129, 184)

În 1959, Berson şi Yalow au introdus în practică tehnica de determinare radioimunologică a insulinei, tehnică care a revoluţionat domeniul endocrinologiei (şi al biochimei în general), justificând atribuirea pentru aceasta a premiului Nobel pentru medicină. Dozarea imunologică (folosind reacţia antigen-anticorp) implică măsurarea insulinei (ce joacă rol de antigen), după ce aceasta a fost pusă în contact cu anticorpul său specific.

În determinările imunometrice se utilizează o concentraţie mare (în exces) de anticorpi, care reacţionează cu concentraţii variabile de antigen. După unirea lor, complexele antigen-anticorp sunt măsurate pe baza marcării anticorpului cu I^{131} (de unde termenul de "dozare radioimunologică"- RIA), care poate fi detectat. Semnalul măsurat este proporţional cu concentraţia insulinei în probă. În prezent, anticorpii insulinici folosiţi pentru determinarea radioimunologică sunt produşi prin tehnicile de monoclonare.

Modificări minime în tehnica de determinare pot influenţa în mod substanţial rezultatul final, motiv pentru care multe din studiile publicate sunt dificil de interpretat.

Interpretarea valorii insulinei plasmatice la diabetici trebuie să ţină seama de faptul că anticorpi antiinsulinici au fost puşi în evidenţă în perioada preclinică a diabetului de tip 1, la unele persoane sănătoase, în unele cazuri de diabet de tip 2, la pacienţii cu boli tiroidiene şi, evident, la diabeticii trataţi cu insulină. Prezenţa anticorpilor în proba de determinare

Scanned with OKEN Scanner

creşte valoarea "insulinei dozate", în timp ce insulina liberă (forma activă a insulinei) poate fi în limite normale. Precipitarea cu polietilen-glicol are proprietatea de a înlătura fracţia insulinei legată de anticorpi.

Determinările RIA au dezavantajul că ele reacţionează încrucişat cu proinsulina, ceea ce poate introduce un factor de variaţie a valorii dozate, îngreunând interpretarea corectă a rezultatelor. Prin utilizarea anticorpilor specifici (anticorpi monoclonali), s-a constatat, de exemplu, că valoarea proinsulinei dintr-o probă poate varia de la 35 la 100%.

Tehnica dublului anticorp folosită în laboratorul nostru a crescut sensibilitatea determinării insulinei plasmatice, înlăturând multe din erorile înregistrate cu tehnicile anterioare.

În ciuda faptului că insulina plasmatică este determinată de mai bine de 40 de ani, măsurarea sa nu a ajuns să fie o tehnică clinică curentă, fiind încă utilizată în scop de cercetare. Totuşi, pentru cunoaşterea fazelor precoce ale DZ de tip 2, precum şi a implicării insulinei în diferite procese patologice, punerea la punct a unei tehnici de determinare a insulinei plasmatice mai simple, mai precise şi mai ieftine constituie o necesitate imperioasă.

Datele noastre (LP:211,218) au demonstrat marea utilitate pe care determinarea insulinemiei miniplasmatice o are în detectarea stadiilor precoce ale diabetului zaharat, care preced uneori cu ani de zile decompensarea metabolică hiperglicemică. Într-un studiu efectuat pe câteva sute de persoane nediabetice, hiperinsulinismul a fost înregistrat în ceva mai mult de o treime din cazuri, în ciuda valorilor glicemice normale. Este motivul pentru care în propunerea de clasificare a diabetului zaharat avansată de noi (Anexa 5), determinarea insulinemiei plasmatice a fost considerată esenţială pentru detectarea etapelor "prehiperglicemice" ale diabetului.

4.11. Receptorul insulinic (170, 384, 485, 486)

Acţiunea insulinei este legată de prezenţa în membrana celulelor periferice a *receptorilor insulinici* specifici. Aceştia sunt reprezentaţi de molecule glicoproteice cu greutate moleculară de 400 kD, a căror genă se află pe braţul scurt al cromozomului 19.

Gena receptorului insulinei are o lungime de cca. 150 Kb şi conţine 22 exoni. Fiecare exon este separat de introni destul de largi, crescând mult dimensiunea genei, comparativ cu porţiunea sa care codifică receptorul (cDNA = 4,2 Kb).

Receptorul este alcătuit din 2 subunităţi α (731 aminoacizi, 135 Kd) legate prin punţi disulfhidrice de alte două subunităţi denumite β (620 aminoacizi, 95 Kd), realizând forma de tetramer: β-α-α-β (fig. 4.11).

Scanned with OKEN Scanner

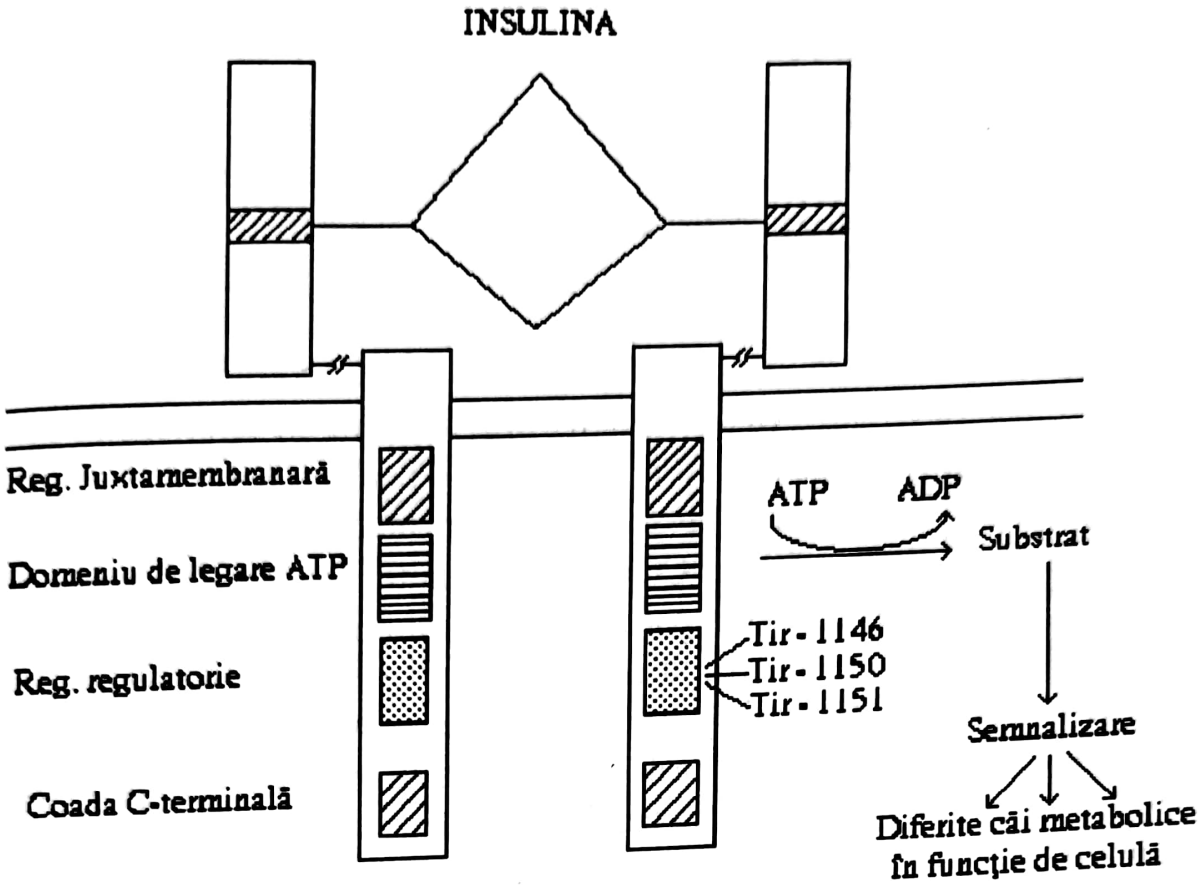


Fig. 4.11. *Reprezentarea schematică a receptorului insulinic*

Cele două subunităţi α localizate în afara celulei, sunt legate între ele covalent prin punţi disulfhidrice. Pe ele sunt prezente situsurile de legare pentru insulină. Subunitatea β este transmembranară, conţinând un situs sau o proteină cu activitate *enzimatică*, datorită raporturilor strânse cu *tirozinkinaza*, enzimă ce declanşează autofosforilarea segmentului i.c. al receptorului, care se face cu aportul ATP, în prezenţa Ca^{+2} şi Mg^{+2}. Fiecare subunitate β este legată de subunitatea α corespondentă, prin câte o punte disulfhidrică. Porţiunea tirozinkinazică intracelulară a subunităţii β (formată din 1322 aminoacizi) are mai multe zone importante funcţional: zona juxtamembranară, domeniul de legare ATP, regiunea reglatoare şi extremitatea C-terminală. Acestea sunt zonele prin care se transmit semnalele intracelulare, după legarea insulinei de receptor. În domeniul de legare ATP există 3 situsuri de autofosforilare, având ca suport tirozina: Tir-1146; Tir-1150 şi Tir-1151. Mutaţia unei singure tirozine din această zonă, scade cu 50% activitatea kinazică.

Numărul de receptori insulinici situaţi pe o celulă este variabil, de regulă de ordinul câtorva mii (40 pe eritrocitele circulante şi 300.000 pe adipocite sau hepatocite). O activitate insulinică maximală se înregistrează

Scanned with OKEN Scanner

la o ocupare a circa 10-20% din toţi receptorii. Pe măsura ocupării acestor receptorii, ceilalţi rămaşi liberi îşi diminuă automat afinitatea faţă de insulină printr-un proces de "cooperare negativă" legat de modificarea conformaţiei lanţului extracelular α. În condiţii de creştere marcată şi prelungită a insulinemiei plasmatice, numărul receptorilor insulinici diminuă, prin procesul denumit "down regulation", mecanism de protecţie împotriva excesului insulinic.

Receptorul insulinic există în două izoforme: varianta A - cu afinitate mare pentru insulină (datorat numărului mai mic de aminoacizi din care este alcătuit) şi varianta B - cu afinitate mică pentru insulină. Această formă diferă de prima prin prezenţa suplimentară a unui rest de 12 aminoacizi legaţi de terminalul COOH al subunităţii α. În obezitate sau în DZ de tip 2, insulino-rezistenţa pare a fi legată de prezenţa preferenţială pe celulele ţintă a tipului B de receptor.

Legarea receptor-insulină este specifică. Această specificitate decurge din proprietăţile receptorilor, şi anume: existenţa locusurilor specifice de legare; număr limitat (indicat de saturabilitatea lor); legare rapidă şi reversibilă a insulinei; existenţa situsurilor de legare pe celulele ţintă; declanşarea efectelor fiziologice ale insulinei după legarea hormonului de receptor. Fenilalanina din poziţia 39 din receptorul insulinic pare a fi principalul determinant al specificităţii de interacţiune receptor/insulină. O oarecare afinitate pentru ei (de circa 500-1000 ori mai mică) o are "factorul insulinic de creştere" (IGF - "Insulin Growth Factor").

După activarea receptorului de către insulină, complexul receptor-insulină se invaginează ("endocitoză"), proces denumit de "internalizare a receptorului". Urmează apoi degradarea concomitentă a insulinei şi receptorului, o parte din componentele rezultate fiind reciclate pentru resinteza receptorului.

O anomalie genetică în structura receptorului insulinic poate sta la baza unor forme de diabet întâlnite în ţările africane, dintre care cele mai importante sunt *acanthosis nigricans*, *leprechaunism* şi *diabetul lipoatrofic*. Insulino-rezistenţa întâlnită în multe din cazurile de diabet (atât de tip 2, cât şi de tip 1) este consecinţa unor defecte mai curând de tip "post-receptor" decât de tip "receptor".

Receptorii insulinici prezintă o serie de modificări fiziologice dintre care menţionăm:

1. *Efectul vârstei* - scăderea numărului de receptori odată cu vârsta, de unde şi scăderea sensibilităţii la insulină.
2. *Influenţa alimentaţiei* - dietele hiperglucidice (75% din calorii) sunt

Scanned with OKEN Scanner

însoţite de hiperinsulinism, bine exprimat după 5-7 zile. După 2 săptămâni se înregistrează o scădere a afinităţii receptorilor pentru insulină, iar apoi a numărului lor. Insulinorezistenţa se înregistrează după dietele bogat lipidice, ca urmare a creşterii oxidării acestora.

3. *Postul prelungit* - se însoţeşte de scăderea insulinemiei şi creşterea sensibilităţii receptorilor insulinici. Numărul receptorilor nu pare a fi crescut.
4. *Efortul fizic* - creşte afinitatea receptorilor pentru insulină. Persoanele antrenate sunt extrem de sensibile la insulină. Ele pot metaboliza glucoza la un ritm normal, chiar atunci când insulinemia plasmatică este mai mică cu 50 - 70% faţă de normal.
5. *Alţi factori* care pot influenţa sensibilitatea la insulină includ: pubertatea, sarcina, ciclul menstrual, tratamentul cu contraceptive, unii factori nictemerali legaţi de secreţia ritmică a unor hormoni de contra reglare etc.

4.12. Factorii fiziologici ce influenţează secreţia de insulină (347, 485, 486, 487)

În perioada *neonatală*, secreţia de insulină poate fi scăzută datorită imaturităţii celulelor β. Este explicaţia fiziopatologică a "diabetului tranzitor" al noului născut.

La *vârstnici* capacitatea secretorie β-celulară scade. Întrucât rezistenţa periferică la acţiunea ei creşte, frecvenţa mai mare a DZ de tip 2 la vârstele înaintate este explicabilă.

Postul prelungit duce la o scădere a insulinemiei plasmatice şi la un răspuns secretor la glucoză, de asemenea, diminuat. Aşa se explică "diabetul de foame", care dispare după o alimentaţie corespunzătoare. Această dependenţă a metabolismului celulelor β (probabil prin intermediul căii glicolitice) explică indicaţia că alimentaţia pacientului înaintea efectuării unui test oral de încărcare la glucoză să fie normocalorică şi normoglucidică (cca. 300 g glucide/zi) cel puţin 3 zile înaintea acestui test.

Efortul fizic creşte sensibilitatea ţesuturilor periferice la acţiunea insulinei, ceea ce duce la o scădere a concentraţiei plasmatice a insulinei şi la o mai mare eficienţă a ei.

Sarcina creşte rezistenţa periferică, ducând la un răspuns β-celular suplimentar ("hiperinsulinism fiziologic"). Dimpotrivă, în perioada de lactaţie, concentraţia plasmatică a glucozei, ca şi a insulinei, este relativ scăzute.

Scanned with OKEN Scanner

4.13. Efectele biologice ale insulinei (23, 54, 86, 264, 407, 408, 453)

Efectele insulinei asupra metabolismului glucidic, lipidic şi proteic, schiţate de N.C. Paulescu în lucrările lui din 1921, au fost ulterior bine studiate şi documentate. Pe lângă efectele sale de scădere a glicemiei, insulina promovează sinteza de glicogen în ficat şi muşchi, precum şi depunerea de grăsime în ficat şi ţesutul adipos. Stimulează, de asemenea, RNA, DNA şi sinteza proteică, fiind un factor esenţial pentru creştere şi maturare. În prezent se acceptă că efectele biologice înregistrate după administrarea cu insulină sunt pleiotrope şi pot fi împărţite în 2 categorii distincte: răspunsuri mitogene şi răspunsuri metabolice. Ambele sunt iniţiate de legarea insulinei de receptorul său specific prezent pe suprafaţa celulelor. Cascada numeroaselor evenimente intracelulare ce mediază multitudinea efectelor sale specifice este declanşată de autofosforilarea receptorului şi fosforilarea tirozinei, parte componentă a receptorului.

Efectele insulinei depind de factori multiplii (tabelul 4.1).

Tabelul 4.1 *Factorii de care depind efectele insulinei*

1. Cantitatea de insulină secretată
2. Modul (pulsator sau nu) al secreţiei
3. Distribuţia insulinei în diferitele compartimente
4. Ţesutul asupra căruia acţionează
5. Numărul de receptori insulinici şi afinitatea lor
6. Integritatea secvenţelor postreceptor
7. Starea carburanţilor în sectoarele i.c./e.c
8. Echilibrul ionic i.c./e.c.
9. Concentraţia hormonilor de contraregalare

În ansamblu, acţiunile insulinei sunt îndreptate către conservarea carburanţilor organismului, funcţionând ca un hormon de stocare. Sediul principal al acţiunilor insulinei este reprezentat de ţesuturile ţintă: hepatice, musculare şi adipoase. În cele ce urmează vom detalia principalele sale efecte la acest nivel:

(a) *Efectele asupra metabolismului glucidic*. Ficatul ocupă primul loc în ierarhia structurilor implicate în homeostazia glicemică, iar insulina principalul hormon care influenţează căile metabolismului glucidic la acest nivel.

Rolul ficatului în homeostazia glicemică reiese din următoarele particularităţi: (1) în stare bazală, glucoza este eliberată continuu din ficat la un ritm de 2-3,5 mg/kg corp/min; (2) membrana celulelor hepatice este liber

Scanned with OKEN Scanner

permeabilă la glucoză; (3) nivelul insulinemiei portale este de 2-3 ori mai mare ca cel din periferie; (4) glucidele absorbite în intestin au ca primă staţie de prelucrare, ficatul; (5) insulina acţionează asupra ficatului nu numai pentru a promova captarea glucozei, ci şi pentru a suprima procesele i.c., implicate în producerea şi eliberarea glucozei; (6) creşterile mici ale glucozei plasmatice şi ale secreţiei de insulină induc un efect puternic hepatic, fără o stimulare a utilizării periferice a glucozei; (7) până la 60-65% din glucoza absorbită din intestin este preluată de ficat (25% este folosită de creier şi 15% de către muşchi şi celulele adipoase).

La nivelul ficatului, pătrunderea glucozei este liberă (independentă de prezenţa insulinei). Controlul utilizării sale se exercită în etapa de metabolizare, reprezentată de fosforilarea glucozei în glucozo-6-P. Această etapă este mediată enzimatic de hexokinază şi glucokinază. Insulina îşi exercită influenţa prin intermediul hexokinazei, a cărei activitate mai depinde, în plus, şi de un aport glucidic important. Astfel, în absenţa insulinei sau la persoanele în post ori supuse unor diete sever-hipoglucidice, activitatea glucokinazei scade mult în primele 48 de ore. Paralel, capacitatea ficatului de a realiza homeostazia glicemică este scăzută. Această tulburare este prezentă şi în diabetul zaharat.

O a doua etapă importantă în calea glicolitică este formarea fructozo-1,6-difosfatului, mediată de fosfofructokinază. Şi această enzimă prezintă o activitate scăzută în absenţa insulinei. Rezultă că în absenţa insulinei atât ciclul glicolitic, cât şi cel neoglucogenetic vor fi modificate. O scădere a activităţii fosfofructokinazei va stimula calea inversă glicolizei, cu formarea de fructozo-1-P şi apoi cu transformarea lui în glucoză.

Insulina activează şi glicogensintetaza hepatică, ceea ce explică acţiunea de acumulare a glicogenului în ficat. Glicogeneza este promovată şi datorită inhibiţiei de către insulină a fosforilazei, ceea ce va scădea fluxul glicogenolitic.

Scăderea debitului hepatic de glucoză este determinată în plus şi de efectul inhibitor al insulinei asupra gluconeogenezei din lactat şi aminoacizi glucoformatori. Întrucât insulina nu influenţează disponibilitatea amino-acizilor (eliberarea lor din ţesutul muscular), efectele gluconeogenetice depind strict de influenţa sa asupra metabolismului hepatic.

Sensibilitatea la insulină a diferitelor procese metabolice, implicate în homeostazia glicemică, este diferită. Creşterile insulinemice mici, care nu induc nici o mărire a utilizării periferice de glucoză, se însoţesc de o scădere dramatică (cu 80%) a debitului hepatic de glucoză. De asemenea, glicogenoliza este inhibată la creşteri insulinemice mult mai mici decât cele necesare inhibării gluconeogenezei.

Cât priveşte factorii implicaţi în controlul hepatic al metabolismului

Scanned with OKEN Scanner

glucidic, datele existente sugerează că atât hiperglicemia, cât şi hiperinsulinemia contribuie în mod evident şi într-o manieră sinergică. O creştere a insulinemiei măreşte sensibilitatea ficatului la efectele inhibitorii ale glucozei asupra eliberării hepatice de glucoză. Într-o manieră asemănătoare, o creştere a glicemiei facilitează şi constituie un factor esenţial pentru inducerea captării hepatice a glucozei, prin intermediul insulinei.

La nivelul *muşchiului*, insulina influenţează transportul glucozei prin membrana celulară. În muşchiul aflat în repaus, insulina va creşte depozitarea glucozei sub formă de glicogen. În cursul efortului, glucoza este utilizată în scop energetic, totuşi captarea glucozei de către muşchiul aflat în efort nu depinde de creşterea secreţiei de insulină. De altfel, în muşchiul în repaus, glucoza reprezintă un carburant minor pentru fibra musculară, comparativ cu participarea acizilor graşi. Postprandial însă, creşterile insulinemice contribuie în mod substanţial la accelerarea captării musculare a glucozei.

La nivelul *celulelor adipoase* (ca şi în muşchi) insulina acţionează crescând transportul transmembranar al glucozei. Aici însă, principalul produs final al glucozei nu este glicogenul, ci acizii graşi, depozitaţi apoi sub formă de trigliceride.

(b) *Efecte asupra metabolismului lipidic.* Insulina influenţează metabolismul lipidic în multiple ţesuturi şi pe multe căi. La nivelul *ficatului*, creşterea insulinemiei stimulează sinteza de acizi graşi promovând mai multe procese: creşterea fluxului de substrat prin glicoliză şi ciclul Krebs (citratul şi izocitratul stimulează căile liposintetice); scăderea AGL suprimă influenţa inhibitorie asupra acetil-CoA-carboxilazei, care promovează liposinteza; stimularea de către insulină a căii pentozo-fosfat favorizează producerea de NADP redus, principalul furnizor de hidrogen pentru căile de sinteză lipidică.

La om, ficatul joacă rolul esenţial în lipogeneză. Acizii graşi sintetizaţi în ficat sunt apoi transportaţi ca VLDL către ţesutul adipos, unde vor fi stocaţi sub formă de trigliceride.

Tot la nivelul ficatului, insulina îşi exercită şi efectul *anticetogenetic*. Se ştie că producţia crescută de corpi cetonici este urmarea mobilizării excesive de AGL din ţesutul adipos şi a betaoxidării crescute a acizilor graşi în ficat. Insulina intervine în acest proces scăzând activitatea enzimei acil-carnitin-transferază, implicată în transferul acizilor graşi prin membrana mitocondrială şi în consecinţă, în disponibilitatea acestora pentru betaoxidare.

În ţesutul adipos, insulina creşte sinteza şi stocarea de trigliceride pe mai multe căi: stimulează lipoproteinlipaza şi în consecinţă, captarea lipoproteinelor din circulaţie; inhibă lipaza care catalizează hidroliza

Scanned with OKEN Scanner

trigliceridelor în celulele adipoase, prin creşterea glicolizei; asigură o concentraţie suficientă de glicerol-3-P necesar esterificării acizilor graşi; stimulează biosinteza acizilor graşi din glucoză (proces care este însă mai important în celula hepatică, sediul producerii acizilor graşi, ulterior transportaţi către ţesutul adipos).

(c) *Efectele asupra metabolismului proteic.* Insulina stimulează transportul aminoacizilor în muşchi şi sinteza proteică, având un efect de inhibare a catabolismului. Efectul de scădere a aminoacizilor circulanţi este mai evident pe aminoacizii ramificaţi (leucină) şi pe cei ciclici (tirozină şi fenilalnină).

Insulina promovează sinteza unor proteine, accelerând creşterea şi dezvoltarea. Aceste efecte se exercită la nivelul ribozomilor, sediul transcripţiei mesagerilor de biosinteză proteică. Etapele acestei sinteze implică: mesajul inscriptor al ARNm este transmis ribozomilor; insulina iniţiază apoi transcrierea proteinei reglatoare; proteina reglatoare astfel sintetizată modifică ribozomii, care devin mai apţi în transcrierea mesagerilor ARN.

Efectul anticatabolic şi de creştere a stocurilor proteice tisulare depinde de următoarele efecte: creşterea captării tisulare a aminoacizilor; creşterea sintezei proteice; scăderea catabolismului proteic; scăderea oxidării aminoacizilor. Particularităţile de acţiune ale insulinei în cele trei principale ţesuturi insulino-dependente sunt redate în tabelul 4.2.

Tabelul 4.2. *Acţiunea insulinei în muşchi, ţesutul adipos şi ficat*

În *muşchiul scheletic*:	creşte transportul glucozei; creşte oxidarea glucozei; stimulează sinteza de glicogen şi de proteine; inhibă proteoliza şi lipoproteinlipaza (LPL)
În *ţesutul adipos*:	creşte transportul glucozei şi depozitarea sub formă de trigliceride; stimulează LPL; inhibă lipoliza
În *ficat*:	inhibă glicogenoliza, gluconeogeneza şi sinteza de VLDL

Legarea insulinei de lanţul α al receptorului specific şi autofosforilarea lanţului β activat de tirozinkinază, stă la baza stimulării unor procese metabolice în cascadă, care explică efectele fiziologice ale insulinei: transferul i.c. al glucozei (prin activarea transportorilor proteici intracelulari specifici); transferul i.c. al unor aminoacizi; sinteza glicogenului (prin activarea glicogensintetazei); activarea lipogenezei; inhibarea glicogenolizei şi lipolizei. Toate aceste procese au ca finalitate scăderea hiperglicemiei post-prandiale şi refacerea rezervelor energetice ale organismului. Asigurarea homeostaziei glicemice rezultă, în ultimă instanţă, din interrelaţia insulinei cu hormonii de contrareglare (tabelul 4.3). Aceştia din urmă sunt numeroşi şi intervin pentru corectarea hipoglicemiei într-o secvenţă bine stabilită, în funcţie de mecanismul hiperglicemiant pe care îl

Scanned with OKEN Scanner

mobilizează.

Tabelul 4.3. - *Elementele esenţiale ale controlului hormonal al glicemiei*

Insulina* *Efect net: scăderea glicemiei*	**Hormon de contrareglare**** *Efect net: creşterea glicemiei*
1. Creşterea înlăturării glucozei din sânge • creşterea intrării glucozei în celule • creşterea glicogenezei 2.Scăderea eliberării glucozei din depozite • scăderea glicogenolizei • scăderea gluconeogenezei • scăderea lipolizei şi cetogenezei • scăderea catabolismului proteic	1. Scăderea înlăturării glucozei din sânge • scăderea intrării glucozei în celule • scăderea glicogenezei 2. Creşterea eliberării glucozei din depozite • creşterea glicogenolizei • creşterea gluconeogenezei • creşterea lipolizei şi cetogenezei • creşterea catabolismului proteic

* - Răspunsurile celulare la insulină sunt *stimulatorii* pe: transportul i.c. al glucozei, a unor aminoacizi, a AGL, K, Mg, ATP-ază NaK, oxidarea glucozei, glucokinază, lipogeneză, proteosinteză, formarea de ARN, ADN, ATP, activarea genelor specifice, şi *inhibitorii* pe: glicogenoliză, lipoliză, proteoliză, gluconeogeneză, ureogeneză şi cetogeneză.
** - Adrenalină, Glucagon, Cortizol, STH

Dacă insulele Langerhans reprezintă "staţia de control" a homeostaziei glicemice, organul care realizează această homeostazie este *ficatul*. El absoarbe glucoza şi o depozitează sub formă de glicogen în perioada postprandială, în timp ce între mese, când glicemia scade datorită consumului continuu, el eliberează cantităţile necesare susţinerii metabolismului energetic al ţesuturilor periferice şi în special, al creierului, care practic nu utilizează alţi carburanţi, având un consum de circa 100g/zi.

Producţia zilnică de glucoză este de circa 200 g, 95% din aceasta având loc în ficat, iar 5% în ţesutul renal. Cu excepţia creierului, ţesuturile periferice (muşchii, în special) pot să-şi asigure necesarul energetic nu numai din glucoză, dar şi din oxidarea acizilor graşi. Proteinele pot fi şi ele utilizate în scop energetic, dar numai după ce au fost în prealabil transformate în glucoză, prin procesul de neoglucogeneză hepatică.

4.14. Secreţia de insulină în diabet (102, 114, 129, 228, 343, 352, 429; LP: 30, 42, 53, 80, 114, 115, 117, 183, 188, 206, 211, 218)

În DZ de tip 1 insulinemia bazală este normală sau scăzută (în ciuda hiperglicemiei prezente), iar după o creştere glicemică suplimentară insulinemia nu prezintă nici un răspuns.

O creştere semnificativă a secreţiei de insulină apare în faza de "remisie tranzitorie". Ea nu este, totuşi, la fel de mare ca acea întâlnită la individul normal. În plus, în fracţiunea secretată există un procent important de proinsulină.

Scanned with OKEN Scanner

Măsurarea în dinamică a secreţiei de insulină în faza prehiperglicemică a DZ de tip 1 (de exemplu, la geamănul monozigot al unui diabetic, având aceiaşi structură HLA şi prezenţa anticorpilor antiinsulari) a indicat o scădere sau o amputare a "fazei precoce" a secreţiei de insulină, după administrarea i.v. de glucoză sau de glucagon (1 mg), care precede debutul clinic al bolii cu mai multe luni sau chiar mai mulţi ani. La această tulburare se adaugă apoi şi o scădere a "secreţiei tardive" a insulinei.

În DZ de tip 2, în etapele preclinice există, de regulă, un hiperinsulinism. Când glicemia este menţinută în limite normale, hiperinsulinismul este considerat "eficient" în învingerea rezistenţei periferice ce caracterizează această fază. Când glicemia creşte, hiperinsulinismul devine "relativ", întrucât coexistă cu o glicemie crescută. Restricţia calorică şi scăderea în greutate pot normaliza raportul insulinemie/glicemie. În această fază răspunsul celulei β la sulfonilureice este bun.

Şi în DZ de tip 2, administrarea i.v. a glucozei indică amputarea fazei precoce a secreţiei de insulină şi scăderea amplitudinii fazei tardive. Aceste tulburări pot fi precedate de dispariţia caracterului pulsatil al secreţiei de insulină (Cap . 11 şi 12).

Faptul că o scădere a primei faze a răspunsului secretor β-pancreatic se înregistrează şi la descendenţii nediabetici ai părinţilor diabetici, sugerează că defectul secretor β-celular poate fi *cauza dar* şi consecinţa diabetului zaharat. Este posibil ca acest defect să nu poată fi pus în evidenţă decât de prezenţa rezistenţei periferice crescute. Aceasta din urmă reprezintă şi ea o tulburare importantă, care poate fi, în unele cazuri, *cauza primară* a diabetului zaharat. În cele mai multe cazuri cele două tulburări se asociază.

Defectul secretor β-pancreatic este exprimat şi prin prezenţa în pretipul 2 de DZ, a unei fracţii crescute a proinsulinei circulante, indicând prezenţa unui defect secretor profund care face ca granulele secretorii imature să elibereze în exces produsul lor de secreţie. În unele cazuri, procentul proinsulinei poate atinge 50% din imunoreactivitatea insulinică. De altfel, în multe cazuri de hiperinsulinism, ineficienţa acestuia poate fi datorată hiperproinsulinemiei.

O tulburare precoce în secreţia de insulină în DZ de tip 2 este scăderea răspunsului insulinic post-prandial, cu menţinerea secreţiei bazale. Această scădere pare a se datora dispariţiei caracterului pulsatil al insulinei. Scăderea amplitudinii pulsaţiilor insulinice a fost înregistrată şi la rudele de gradul I ale pacienţilor cu DZ de tip 2, sugerând că această tulburare poate fi un marker precoce al bolii.

Se pare că scăderile glicemice înregistrate după administrarea

Scanned with OKEN Scanner

sulfonilureicelor restabilesc sensibilitatea celulelor β, inducând mai mult o creştere a secreţiei post-prandiale, pe seama creşterii amplitudinii pulsaţiilor existente, şi nu prin apariţia unor pulsaţii noi caracteristice individului normal.

În *obezitate*, atât secreţia bazală, cât şi răspunsul insulinic postprandial sunt net crescute şi, în general, proporţional cu indicele masei corpului (fig. 4.12).

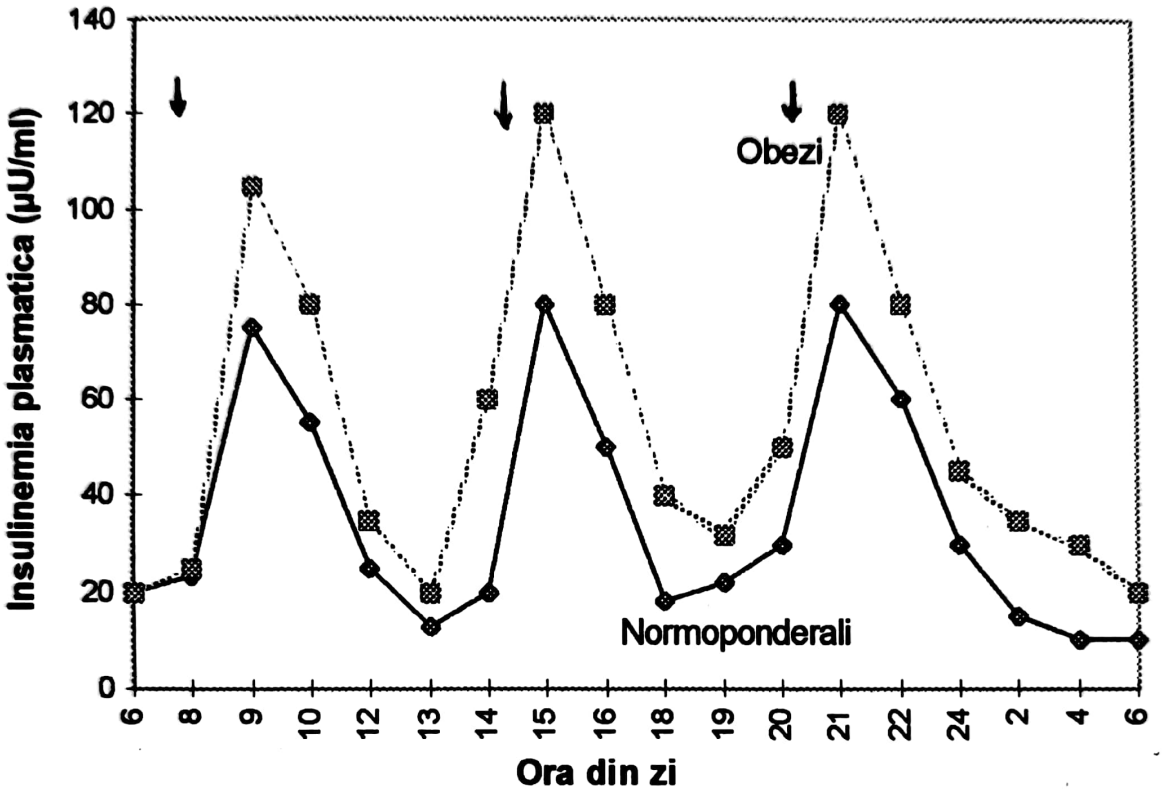


Fig. 4.12. *Răspunsul postprandial insulinemic la normo-ponderali şi la obezi. Săgeţile indică cele trei mese.*

Secreţia temporară a insulinei însă, pare a rămâne nealterată. Ca şi la indivizii normali, 50% din producţia zilnică de insulină se face bazal, în timp ce răspunsul post-prandial este mult mai mare decât la normo-ponderali. Se pare că hipersecreţia insulinică din obezitate este mai curând consecinţa unei mase β-celulare mai mare, decât un răspuns exagerat al acesteia. A fost emisă şi ipoteza că hiperinsulinismul înregistrat în etapele precoce ale diabetului sau în obezitate exprimă mai mult producţia excesivă de proinsulină, care, prin metodele uzuale de determinare, nu poate fi diferenţiată de insulina plasmatică.

Spre deosebire de DZ, în obezitate, cel puţin în formele care nu se însoţesc de alterarea toleranţei la glucoză, caracterul pulsatil al secreţiei insulinei este păstrat.

Scanned with OKEN Scanner

4.15. Peptidul C

4.15.1. Secreţie (62, 327, 393, 475, 485, 486, 487)

În 1969, Rubenstein şi colab. demonstrează că peptidul C este co-secretat cu insulina, fiind o parte din molecula de proinsulină. El este un peptid hormonal conţinând 31 aminoacizi. Clivarea proinsulinei în insulină şi peptid C este realizată de proteazele membranei celulelor B pancreatice. Eliberarea insulinei şi peptidului C în circulaţie se face în cantităţi echimolare.

Spre deosebire de insulină, peptidul C are un timp de înjumătăţire de 25-30 min. (faţă de 4-5 min. pentru insulină) şi nu prezintă o extracţie hepatică semnificativă. Eliminarea se face pe cale renală la un clearance de 10-15 ml/min., adică de cca. 100 ori mai mare decât pentru insulină.

În plasmă raportul molar peptid C/insulină este de 5:1 în condiţii à jeun şi de 2:1 postprandial.

Peptidul C, ca şi insulina, este determinat prin metoda radioimunologică care dă reacţie încrucişată cu proinsulina în proporţie de circa 10-30%. Întrucât concentraţia plasmatică a proinsulinei este mică, eroarea de determinare este neînsemnată.

Valorile plasmatice ale peptidului C la persoanele normale şi normoponderale variază între 0,3 şi 1 pmol/l. Variaţiile inter-individuale sunt uneori mari. La 6 min. după stimularea cu 1 mg glucagon i.v., concentraţia plasmatică a peptidului C creşte de 3-4 ori peste valoarea bazală, ajungând la 1-1,5 pmol/l.

Eliminarea normală de peptid C în urină este > de 25 pmol/24 h.

4.15.2. Funcţie (62, 327, 393, 475, 486, 487)

Multă vreme s-a considerat că peptidul C este un produs secundar fără semnificaţie fiziologică. În ultimii ani s-au adus probe că peptidul C stimulează transportul de glucoză în muşchiul scheletic, proporţional cu concentraţia sa plasmatică. Acest transport este independent de receptorul insulinic şi activarea tirozinkinazei. Stimularea transportului se face prin activarea ATP-azei Na^+K^+. Această enzimă este prezentă în toate celulele, cuplând hidroliza ATP cu transportul vectorial al Na^+ şi K^+ prin membranele celulare, menţinând astfel gradientul ionic necesar realizării unei diferenţe de potenţial e.c./i.c., controlului volumului celular, excitabilităţii membranei şi transportului transepitelial de Na^+.

Este interesant de notat că în diabetul zaharat insulino-dependent, în absenţa secreţiei endogene, administrarea de peptid C ameliorează funcţia

Scanned with OKEN Scanner

renală, stimulează contracţia musculară şi utilizarea glucozei. Ameliorează, de asemenea, transporturile prin bariera sânge-retină.

4.15.3. Peptidul C în diabet (62, 222, 327)

Determinarea peptidului C dă o imagine fidelă a secreţiei de insulină astfel încât, în DZ insulino-dependent cu hiperinsulinism, concentraţia sa plasmatică este normală sau chiar uşor crescută. Pe măsura scăderii rezervei funcţionale pancreatice, concentraţia plasmatică a peptidului C scade progresiv, ajungând ca la pacienţii aflaţi în pragul insulino-dependenţei ea să fie < de 0,17 nmol/l. În DZ de tip 1, concentraţia plasmatică se găseşte sub această valoare, fiind uneori chiar absentă (sub pragul de detecţie). În aceste cazuri, stimularea maximală cu glucagon nu îi creşte semnificativ concentraţia plasmatică. Aceste cazuri sunt etichetate "C peptid negative", indicând virtual absenţa secreţiei endogene.

Utilitatea practică cea mai mare a determinării peptidului C este aceea a posibilităţii determinării precise a rezervei funcţionale pancreatice la pacienţii diabetici aflaţi la limită între tipul 1 şi tipul 2 de diabet, sau care au ajuns în această poziţie după mai mulţi ani de tratament oral (fig. 4.13.).

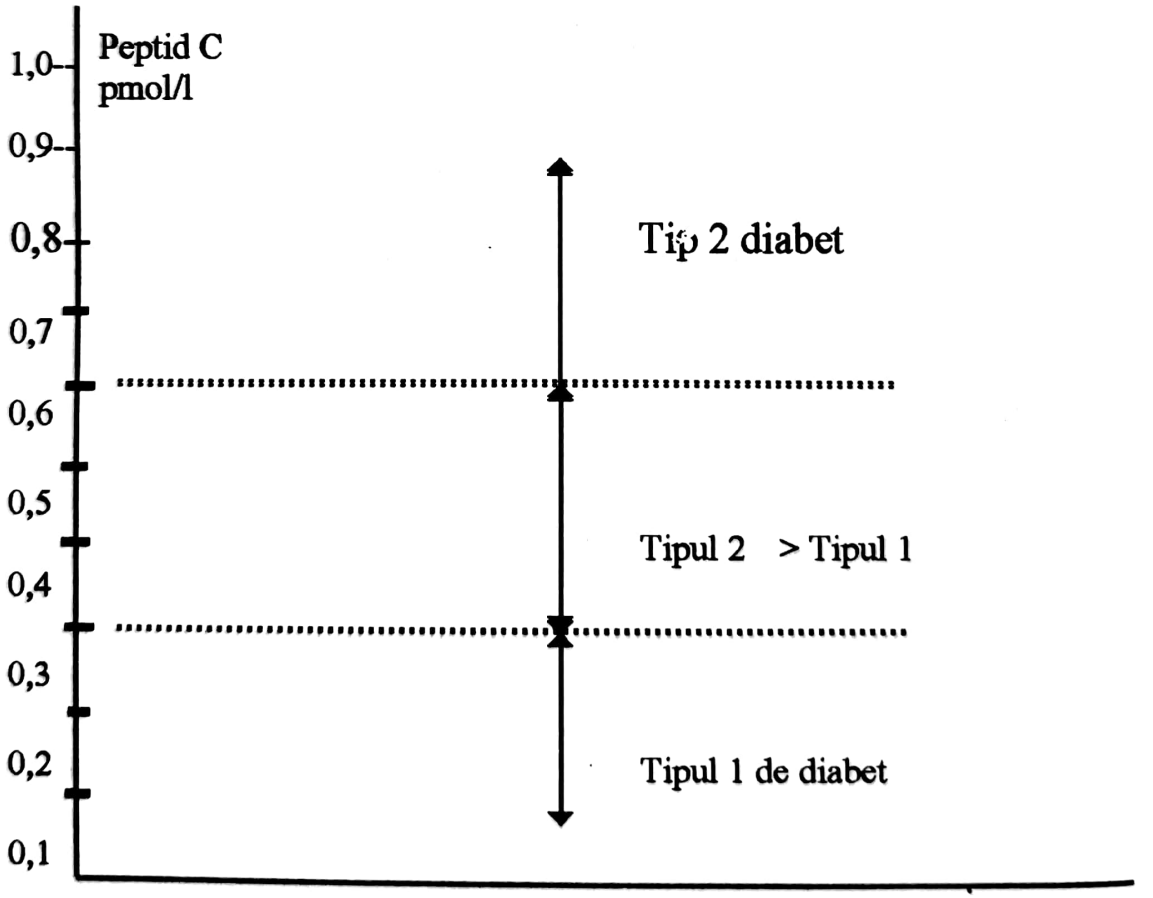


Fig. 4.13. *Valorile distinctive între diferitele forme clinice de diabet pe baza valorii plasmatice a peptidului C, după 6 min. de la stimularea cu 1 mg glucagon i.v.*

Scanned with OKEN Scanner

Criteriile de departajare sunt următoarele: o valoare < 0,17 pmol/l şi o creştere la 6 min după administrarea a 1 mg glucagon, cu < 0,07 pmol/l, indică insulino-dependenţa sau nevoia introducerii insulino-terapiei; o valoare bazală > 0,17 pmol/l şi o creştere după glucagon cu > de 0,17 pmol/l indică prezenţa unei rezerve funcţionale pancreatice încă bune, tratamentul oral putând fi menţinut cu şanse de succes. O valoare bazală > 0,17 pmol/l, dar cu o creştere poststimulare între 0,07 şi 0,17 pmol/l indică o situaţie la limită. Indicarea tratamentului oral sau a insulino-terapiei va fi făcută pe baza altor criterii (vârstă, greutate, glicemie à jeun şi postprandial etc.).

Recomandările OMS pentru distincţia dintre diabetul de tip 1 şi diabetul de tip 2 indică valoarea peptidului C plasmatic la 6 minute după administrarea i.v. a 1 mg glucagon, > 0,20 nMol/l. Se consideră că sub această limită de răspuns, în cele mai multe cazuri, întreruperea insulino-terapiei duce la cetoacidoză.

O eliminare urinară de peptid C între 20 şi 25 pmol/24 h indică o rezervă funcţională bună (tip 2 de diabet). În tipul 1 de diabet, eliminarea este sub 5 pmol/24 h. Trecerea de la tipul 2 către tipul 1 de DZ este indicată de o scădere progresivă a eliminării urinare, sub 15 şi apoi sub 10 pmol/zi.

Deşi nu dispunem de date prospective privind evoluţia în timp a secreţiei de insulină apreciate indirect prin determinarea concentraţiei plasmatice sau urinare de peptid C, se pare că acestea din urmă exprimă în mod corespunzător masa restantă β-celulară, precum şi variaţia insulino-secreţiei din perioada "remisiei tranzitorii" a diabetului zaharat de tip 1.

Mai puţin studiată a fost relaţia dintre concentraţia plasmatică a peptidului C în cursul stărilor hiperinsulinemice. Întrucât se presupune că o parte dintre acestea se datoresc unui exces de proinsulină (determinată, prin tehnicile obişnuite, împreună cu insulina), concentraţia plasmatică a peptidului C ar trebui să fie mai mică decât cea care rezultă din determinarea insulinei (şi proinsulinei) plasmatice. O astfel de analiză ar permite o distincţie mai bună între "hiperinsulinismul adevărat" (cel care este eficient pe stimularea diferitelor procese fiziologice sau căi metabolice) şi "hiperinsulinismul relativ" (cel care evoluează cu hiperglicemie, şi care demonstrează o activitate biologică scăzută cel puţin asupra transportului de glucoză în seturile celulare insulinodependente).

Scăderea transportului intra-celular al glucozei (trădat de prezenţa hiperglicemiei) la pacienţii cu "hiperinsulinism" s-ar putea datora unui efect scăzut al insulinei asupra transportului de glucoză mediat de moleculele proteice ce facilitează trecerea glucozei din spaţiul extracelular în cel intra-celular.

Scanned with OKEN Scanner

După cum se observă în fig. 4.14, transportorii de glucoză (GLUT) care operează în diferite seturi celulare au o structură particulară şi, după cum am văzut, o localizare intracelulară diferită în celula hepatică, adipoasă sau musculară. Nu este exclus ca în activarea transportorilor de glucoză, peptidul C să joace un rol important.

Aceste date, ca şi cele menţionate mai înainte, subliniază posibila semnificaţie fiziologică a acestui peptid hormonal. Se pare că efectul întârziat pe care acesta îl induce, a făcut dificilă identificarea proprietăţilor sale biologice.

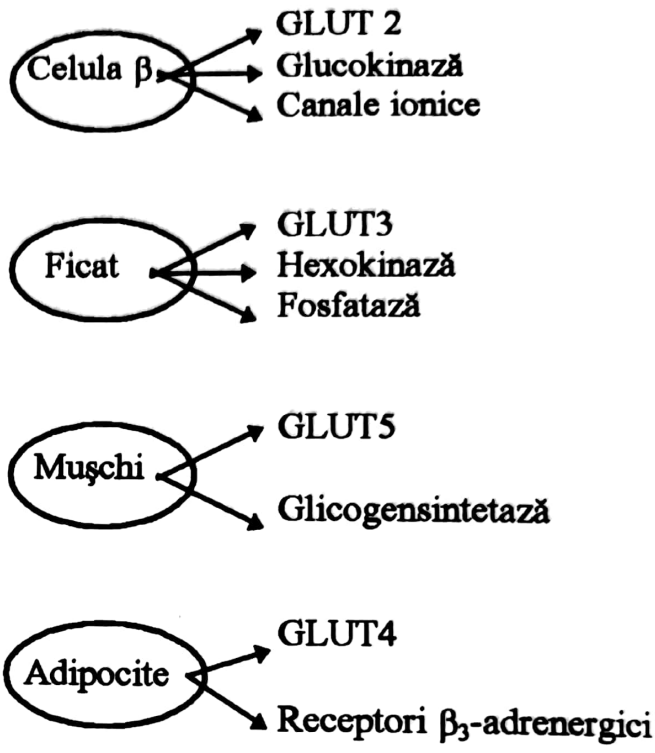


Fig. 4.14. *Transportorii de glucoză în diferite celule*

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **5**

HORMONII DE CONTRAREGLARE

5.1. Introducere (486, 487, 488; LP: 129, 219)

Homeostazia glicemică este asigurată de mecanisme de control multiple. Insulina se detaşează printre factorii hipoglicemianţi, care mai cuprind somatomedinele şi într-o oarecare măsură somatostatinul. Acesta din urmă va fi totuşi tratat aici, întrucât excesul său poate induce o hipoglicemie.

Factorii hiperglicemianţi sunt multiplii. Unii dintre ei sunt de natură *fizico-chimică*, alţii de natură *nervoasă*, iar cei mai importanţi, de natură ***hormonală***. În cursul unei hipoglicemii, hormonii capabili să crească glicemia sunt numeroşi. Cei mai importanţi dintre hormonii numiţi de contrareglare (care vor fi analizaţi în acest capitol) sunt: *glucagonul*, *catecolaminele*, *cortizolul* şi *hormonul de creştere* (STH).

O acţiune hiperglicemiantă sau diabetică poate fi evidenţiată şi pentru excesul altor hormoni ca de exemplu, prolactina şi *lactogenul placentar*; *ACTH*-ul (prin intermediul cortizolului); hormonii tiroidieni şi neurotensina.

Prostaglandinele sau prezenţa în plasmă a unor antagonişti nehormonali ai insulinei (de regulă de natură imună) pot şi ei să interfere cu acţiunea hipoglicemiantă a insulinei sau pot media alte mecanisme hipoglicemiante.

Spre deosebire de cei patru hormoni de contrareglare menţionaţi mai sus, ceilalţi nu participă în corectarea unei hipoglicemii, motiv pentru care ei nu vor fi analizaţi în detaliu aici.

Cât priveşte răspunsul compensator al hormonilor de contrareglare, el depinde de numeroşi factori printre care menţionăm: profunzimea hipoglicemiei, viteza ei de instalare şi în special, durata ei. Astfel, în hipoglicemiile acute, de scurtă durată, vor interveni numai catecolaminele şi glucagonul; în cele prelungite, după o scurtă perioadă de intervenţie a hormonilor menţionaţi, mecanismul hiperglicemiant este preluat de cortizon şi STH.

Deşi unele date recente ajung la concluzia că răspunsul hormonilor de contrareglare la hipoglicemie depinde nu atât de intensitatea

Scanned with OKEN Scanner

cataglicemiei (viteza de scădere a glicemiei), cât de valoarea glicemiei *per se*, acest lucru poate să nu fie valabil în toate cazurile. Se consideră că diferenţele individuale în pragul hipoglicemic, care la diabetici sunt destul de dispersate, şi de care depinde apariţia simptomelor de reacţie adrenergică, ţin mai curând de o variaţie în pragul glicemic pentru secreţia de catecolamine, răspunzătoare de reacţia de alertă simpato-adrenergică.

5.2. Glucagonul (63, 200, 395; LP: 8, 10, 129)

Glucagonul pancreatic este un peptid hormonal, descoperit în 1923 de către Kinball şi Murlin, acesta din urmă fiind unul din cercetătorii care s-a străduit să izoleze hormonul antidiabetic pancreatic. Studiile sale întrerupte în 1919, datorită dificultăţilor tehnice întâmpinate, sunt reluate la sfârşitul anului 1921, stimulat fiind de rezultatele magistrale comunicate de N.C. Paulescu în vara aceluiaşi an. La începutul anului 1922, Murlin reuşeşte chiar obţinerea unui extract pancreatic cu eficienţă comparabilă cu cea a extractului lui Banting şi Best. Numai conjunctura extrem de favorabilă de care au beneficiat canadienii, a făcut ca în final, extractul acestora să intre pe orbita care a dus rapid la introducerea noului hormon în tratamentul diabetului. Interesant că în timp ce grupul canadian nu a mai reuşit nici o altă "descoperire" majoră, Murlin descoperă hormonul hiperglicemiant pancreatic, care a fost purificat sub formă cristalină în 1955 (Staub şi colab.), natura sa polipeptidică fiind acceptată în 1959.

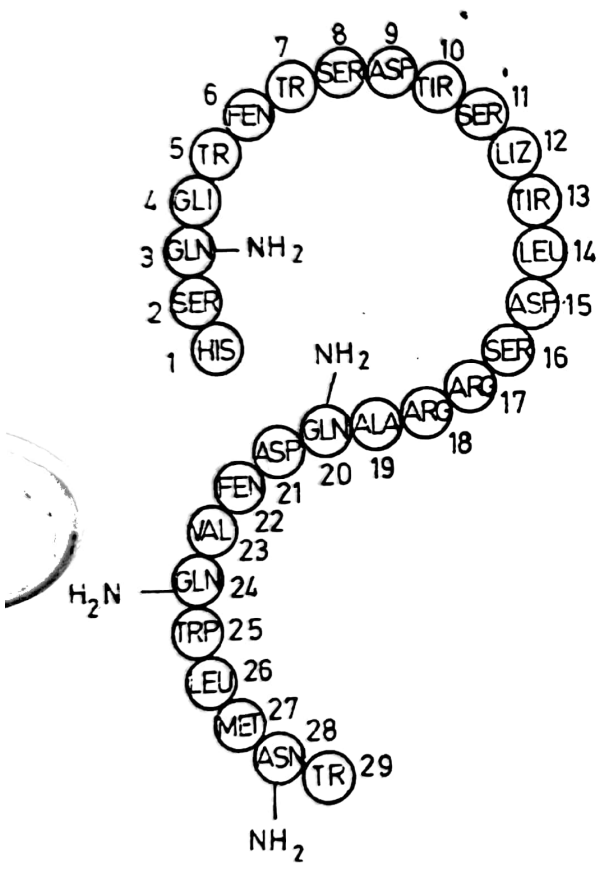


Fig. 5.1. *Structura glucagonului*

Glucagonul este alcătuit din 29 resturi aminoacidice, având o greutate moleculară de 3845 daltoni (fig. 5.1.). El este secretat de celulele A pancreatice, cele mai frecvente din insulele Langerhans după celulele β-secretante de insulină. Este produs de asemenea, de celulele oxintice din mucoasa stomacului.

Gena pre-glucagonului (o moleculă mai mare din care se desprinde glucagonul) se găseşte pe cromozomul 2. Structura primară a glucagonului pare a fi aceeaşi la aproape toate animalele. În granulele secretorii, molecula de glucagon are aspect helicoidal. Secvenţa C terminală a moleculei pare să

Scanned with OKEN Scanner

conţină determinantul antigenic pentru producerea de anticorpi specifici, antiglucagon. Integritatea moleculei pare indispensabilă desfăşurării efectelor sale biologice.

Glucagonul imunoreactiv (IRG), definit prin proprietatea sa de a reacţiona cu antiserul nespecific, este un amestec de substanţe cu greutate moleculară cuprinsă între 2000 daltoni sau chiar mai mică (probabil produşii de degradare ai glucagonului) până la 7000 şi chiar 12000 daltoni (probabil precursorii biosintetici ai glucagonului) şi molecule încă mai mari (*"big plasma glucagon"*) cu greutate moleculară de 160000 daltoni.

Secreţia glucagonului porneşte cu sinteza preglucagonului, urmată de transformarea în glucagon, care este stocat în granulele secretorii alfa. Acestea sunt compuse din trimeri de glucagon, adeseori cu structură cristalină. Sunt eliberaţi în circulaţie prin exocitoză, ca urmare a acţiunii unor stimuli.

Celulele A conţin câteva dehidrogenaze, prezintă o respiraţie activă şi metabolizează rapid numeroase substanţe.

Secreţia de glucagon este reglată nervos, metabolic, endocrin şi farmacologic. Astfel, glucagonul este eliberat prin stimularea nucleilor ventro-mediali ai hipotalamusului, a vagului, a nervilor splanhnic şi pancreatic, ori prin administrarea de agonişti alfa-adrenergici şi blocanţi beta-adrenergici. Acest mecanism pare a fi activ în hiperglucagonemia de stres, cu reacţie hiperglicemiantă consecutivă. Dintre factorii hormonali inhibitori menţionăm: insulina, somatostatinul şi glucagonul însuşi.

Dintre factorii stimulatori menţionăm: peptidul intestinal vasoactiv, peptidul inhibitor gastric, hormonul de creştere, catecolaminele, histamina, prostaglandina E_2, neurotensina şi xenopexina, L-dopa, inhibitorii diesterazici, diazoxidul, sulfonilaminele, toxina scorpionică, guanidina, ergocriptina, aspirina şi AMP-ciclic. Fără îndoială că lista nu este completă.

Factorii metabolici excitatori pentru glucagon sunt: scăderea concentraţiei extracelulare a glucidelor metabolizabile ori a acizilor graşi, sau o creştere a concentraţiei aminoacizilor. Aceşti stimuli exprimă nevoia creşterii substanţelor energetice în cursul postului, efortului sau stresului. În condiţii obişnuite glucagonul tinde să crească nivelul plasmatic al glucozei şi al acizilor graşi şi să-l scadă pe cel al aminoacizilor.

Efecte inhibitorii asupra secreţiei glucagonului sunt exercitate de glucoză şi de acizii graşi aflaţi în exces.

Concentraţia plasmatică a glucagonului la om variază între 50-85 pg/ml, à jeun. Secreţia diurnă este de 0,10-0,15 mg. Clearance-ul glucagonului depinde de ficat, rinichi şi muşchii scheletici. Hiperglucagonemia din unele afecţiuni poate exprima scăderea acestui clearance.

Scanned with OKEN Scanner

Impactul glucagonului asupra metabolismului glucidic este subiect de controverse. La individul normal producţia hepatică de glucoză este crescută fie prin administrarea glucagonului exogen, fie prin stimularea glucagonului endogen. Acest efect are o durată scurtă datorită inhibiţiei induse de hiperglicemia realizată care, la rândul ei, va stimula secreţia de insulină.

Glucagonul plasmatic este crescut în mod semnificativ în cetoacidoză, comă hiperosmolară, precum şi în diabetul zaharat decompensat. În diabetul zaharat echilibrat, valorile sale sunt normale sau numai uşor crescute. Aceste valori sunt numai relativ normale, întrucât în mod obişnuit la persoanele nediabetice, la glicemii egale, glucagonemia plasmatică este mult mai mică, prin efectul inhibitor realizat de creşterea glicemică asupra celulelor A. În plus, la pacienţii diabetici se înregistrează o inhibiţie scăzută a glucagonului la o încărcare orală cu glucoză. Interpretate prin prisma acestor observaţii, se poate concluziona că glucagonul plasmatic este moderat crescut la diabeticii echilibraţi, crescând mult la cei decompensaţi şi în special la bolnavii ajunşi în comă diabetică. Insuficienţa absolută sau relativă de insulină, care determină ultimele situaţii, se asociază în plus cu o secreţie relativ excesivă de glucagon, care participă în mod substanţial la inducerea dezechilibrului metabolic caracteristic.

Hipoglicemia reprezintă unul dintre cei mai puternici stimulatori ai secreţiei de glucagon. Totuşi, în hipoglicemia insulinică, producţia hepatică de glucoză precedă creşterea glucagonemiei, indicând o intervenţie mai întârziată a glucagonului faţă de cea a catecolaminelor. În plus, glucagonul are un timp de înjumătăţire scurt, intervenţia sa fiind de scurtă durată. Deşi glucagonul intervine în corectarea unei hipoglicemii, suprimarea lui nu pare a împiedica răspunsul corector, datorită compensării realizate de acţiunea celorlalţi hormoni hiperglicemianţi. Eliminarea totală a secreţiei de glucagon prin pancreatectomie sau prin distrugerea selectivă a celulelor A, nu pare a se însoţi de o tulburare clinică definitivă. Dimpotrivă hipersecreţia de glucagon (ca de exemplu în glucagonoame) induce un diabet zaharat secundar, care dispare prin ablaţia chirurgicală a tumorii.

Acţiunea hiperglicemiantă a glucagonului se datoreşte activării fosforilazei hepatice şi inducerii unei glicogenolize puternice. La om, 75% din glucoza eliberată bazal din ficat, se datoreşte glucagonului. Perfuzia cu somatostatin blochează glicogenoliza hepatică, facilitând hipoglicemia. Printr-un mecanism complex, glucagonul menţine producţia hepatică de glucoză în funcţie de consumul periferic al acesteia. Un al doilea mecanism hiperglicemiant este acela al stimulării neoglucogenezei din aminoacizi, din piruvat şi din lactat. Interesant de notat că, atunci când glucagonul plasmatic creşte peste concentraţia bazală, fără o modificare a insulinei, producţia

Scanned with OKEN Scanner

hepatică de glucoză creşte de peste 2 ori în numai 15 minute. Dimpotrivă, o scădere a glucagonului, fără o scădere paralelă a insulinei, va duce la o diminuare rapidă a producţiei de glucoză, în timp ce o scădere a insulinei, fără o modificare paralelă a glucagonului, va antrena rapid o creştere a debitului hepatic de glucoză.

Efectul de stimulare al secreţiei de insulină de către glucagon, apare ca paradoxal pentru un hormon de contrareglare. Această acţiune pare că ţine de funcţia glucagonului (atât a celui intestinal, cât şi a celui pancreatic) de amplificare intra-insulară a secreţiei de insulină. În acest sens trebuie menţionat faptul că glucagonemia din lichidul interstiţial care scaldă celulele B se află la concentraţii de circa 100 de ori mai mari decât cele prezente în circulaţia sistemică.

Alte acţiuni ale glucagonului includ stimularea secreţiei de adrenalină şi a hormonului de creştere.

5.3. Catecolaminele (277, 487; LP: 129, 219)

Sub acest termen sunt incluse 3 substanţe de tip hormon-neurotransmiţător: *adrenalina* (hormon în adevăratul sens al cuvântului), *noradrenalina* (neurotransmiţător în sistemul nervos central, care devine o secreţie paracrină în afara lui) şi *dopamina* (neurotransmiţător în sistemul nervos central, fară o funcţie cunoscută în afara lui).

Principalele catecolamine cu rol în homeostazia glicemică, adrenalina şi noradrenalina, îşi datoresc proprietăţile lor fiziologice capacităţii de a se lega de receptorii adrenergici specifici. Noradrenalina se leagă de receptorii α-adrenergici, în timp ce adrenalina se leagă (stimulează) de ambele tipuri de receptori adrenergici (α şi β).

Creşterea noradrenalinei plasmatice se înregistrează în momentul activării sistemului nervos simpatic şi reprezintă trecerea acestui neurotransmiţător în circulaţia sistemică, după eliberarea lui la nivelul terminaţiilor simpatice. Nu pare a fi un agent umoral activ, secretat ca hormon.

Adrenalina, dimpotrivă, este secretată exclusiv de medulosuprarenală datorită prezenţei în acest ţesut a enzimei fenil-etanolamină-N-metil-transferază. Această enzimă este responsabilă pentru sinteza adrenalinei ca urmare a metilării noradrenalinei, care joacă rol de precursor.

Ambele catecolamine sunt eliminate în cea mai mare parte pe cale renală sub forma metaboliţilor inactivi ai acidului 3-metoxi-4-hidroxi-mandelic şi acidul 3-metoxi-hidroxifenilglicol, în raport de 3/1.

Concentraţia plasmatică a noradrenalinei în condiţii normale este de 0,3 ng/ml, iar cea a adrenalinei de 0,06 ng/dl. Timpul lor de înjumătăţire este foarte scurt, de cca. 1 minut.

Scanned with OKEN Scanner

Adrenalina şi noradrenalina sunt incluse printre hormonii de contrareglare datorită acţiunii lor hiperglicemiante. Aceasta se realizează prin două mecanisme: creşterea glicogenolizei hepatice şi scăderea fluxului de glucoză către ţesuturi. Cea din urmă acţiune (cantitativ mai importantă decât prima) se datoreşte inhibării secreţiei pancreatice de insulină printr-un mecanism alfa-adrenergic.

În timp ce efectele cardiovasculare sunt mai puternice după noradrenalină, efectele metabolice se datoresc în primul rând adrenalinei. Un efect metabolic al adrenalinei este acela al activării glicogenolizei în muşchiul striat, accelerând eliberarea lactatului în sânge. În ţesutul adipos, activarea lipazei promovează eliberarea de AGL ca un carburant adiţional faţă de glucoză.

În concluzie, adrenalina şi noradrenalina stimulează glicogenoliza, promovează neoglucogeneza şi scad nevoia periferică de glucoză mobilizând şi alţi carburanţi utilizabili de ţesuturile dependente de glucoză.

Ambele catecolamine se află sub control simpatic direct. În timp ce adrenalina este eliberată direct în sânge ca răspuns la stimulii stresanţi, noradrenalina este eliberată la nivelul terminaţiilor nervoase adiacente receptorilor săi. O parte din noradrenalină este utilizată şi apoi inactivată la nivelul receptorilor. Excesul neutilizat este reabsorbit, în parte chiar de terminaţiile nervoase. În fine, o mică parte trece în circulaţia sistemică.

Ritmul de eliberare al catecolaminelor în sânge variază în raport cu factorul de stimulare. Ele sunt eliberate, în general, în cantităţi egale. În hipoglicemie însă, adrenalina este secretată preferenţial. În cursul neuroglicopeniei concentraţia plasmatică a adrenalinei poate creşte de 50 de ori peste valoarea bazală, în timp ce creşterea noradrenalinei nu depăşeşte de 4 ori valoarea bazală. Această observaţie sugerează că răspunsul sistemului nervos simpatic la hipoglicemie este selectiv, excitând în special nervii simpatici ce inervează medulosuprarenala. Totuşi, stimulul se extinde şi la neuronii simpatici post-sinaptici care inervează ficatul şi posibil şi pancreasul endocrin, fără ca acesta să aibă un efect apreciabil în creşterea concentraţiei plasmatice a noradrenalinei.

Rolul sistemului nervos simpatic în homeostazia glicemică este greu de stabilit. În orice caz, simpatectomia nu modifică în mod sesizabil capacitatea organismului de a-şi menţine constantă glicemia. Rolul adrenalinei în prevenirea scăderilor glicemice mari pare evident numai atunci când aportul cerebral al acestui carburant este scăzut. Intervenţia lor corectoare în cursul hipoglicemiei este mai rapidă decât cea a altor hormoni de contrareglare, catecolaminele fiind singurele care cresc înaintea stimulării producţiei hepatice de glucoză. Întrucât însă, blocarea receptorilor adrenergici nu modifică contrareglarea glucozei după hipoglicemia indusă,

Scanned with OKEN Scanner

catecolaminele s-ar putea să nu fie esenţiale menţinerii homeostaziei glicemice, care poate fi restabilită numai prin intervenţia glucagonului (fig. 5.2.). Totuşi, adrenalina poate fi importantă în acest sens, atunci când secreţia de glucagon este alterată. Invers, atunci când secreţia de catecolamine este alterată, secreţia de glucagon devine esenţială.

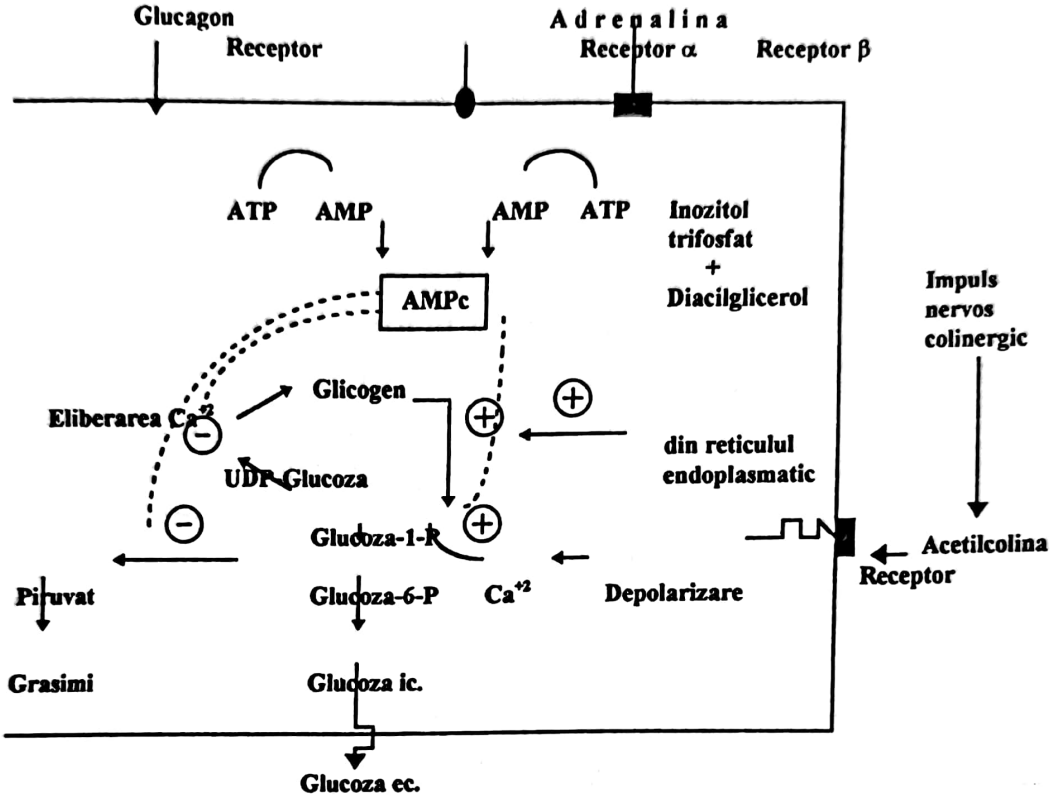


Fig. 5.2. *Intervenţia glucagonului şi catecolaminelor pentru eliberarea hepatică de glucoză*

De menţionat că la pacienţii cu neuropatie diabetică vegetativă, creşterea noradrenalinei prin stimularea indusă de trecerea în ortostatism este mult mai scăzută faţă de normal, ca urmare a scăderii eliberării neurotransmiţătorului la nivelul terminaţiilor nervoase periferice, ceea ce explică hipotensiunea ortostatică "hipoadrenergică".

5.4. Cortizolul (485, 486, 487; LP: 11, 45, 129, 219)

Cortizolul este hormonul produs exclusiv în corticala suprarenalei. Secreţia sa depinde de prezenţa stimulatoare a ACTH-ului hipofizar.

Timpul de înjumătăţire al cortizonului secretat în circulaţie este dintre cele mai mari, în jur de 1-2 h. Inactivarea sa are loc în cea mai mare parte în ficat, producând o serie de metaboliţi inactivi, majoritatea lor fiind

Scanned with OKEN Scanner

rapid conjugaţi înainte de a fi eliminaţi prin urină sub formă de sulfaţi sau glicuronaţi.

Suprarenalectomia la animal, induce o scădere a concentraţiei glucozei sanguine şi o scădere a turnover-ului său. Sensibilitatea la insulină creşte, iar după administrarea orală de glucoză, rebound-ul hipoglicemic este mai pronunţat. Toate aceste modificări sunt reversibile prin administrare de cortizol. Efectele antagonizante faţă de insulină par a fi localizate la nivel de postreceptor. Întrucât glucocorticosteroizii induc o scădere rapidă şi persistentă a legării insulinei de receptori, o influenţă şi la nivelul acestora este posibilă.

Aşa cum se ştie, în sindromul Cushing excesul de glucocorticosteroizi produce o scădere a toleranţei la glucoză, inducând chiar un diabet zaharat clinic manifest. La persoanele sănătoase, creşterea concentraţiei plasmatice a cortizolului la valori similare cu cele înregistrate în stres, induce iniţial (în primele două ore) o scădere a clearance-ului glucozei, urmată la câteva ore de o stimulare a gluconeogenezei. La diabeticii insulinodependenţi efectul hiperglicemiant se înregistrează mai rapid, ca urmare a stimulării precoce a producţiei hepatice de glucoză, probabil ca urmare a imposibilităţii creşterii compensatorii a insulinemiei portale. Această explicaţie poate fi dată şi pentru fenomenul de hiper-răspuns aparent al diabeticilor insulino-dependenţi la acţiunea celorlalţi hormoni de contrareglare. Când insulina este suficient disponibilă la aceşti pacienţi, creşterea concentraţiei plasmatice a cortizolului nu influenţează în mod evident homeostazia glicemică.

Cât priveşte rolul cortizolului în restabilirea glicemiei din hipoglicemia indusă insulinic, se pare că el este mai curând de tip permisiv, nefiind nevoie de o creştere marcată a concentraţiei sale plasmatice. Acţiunea sa corectoare este mai întârziată decât a catecolaminelor şi glucagonului, dar persistă o perioadă mai lungă de timp (vezi fig. 5.3.).

Principalul mecanism hiperglicemiant al cortizolului pare legat de creşterea gluconeogenezei. El stimulează carboxikinaza-fosfoenolpiruvică şi fructozo-1,6 - difosfatază, enzime implicate în acest proces. Nu este exclus ca activitatea acestor enzime să fie secundară afluxului hepatic crescut de aminoacizi glucoformatori eliberaţi în ţesutul muscular sub acţiunea cortizolului. Scăderea paralelă şi a captării periferice a glucozei explică diminuarea turnover-ului glucozei şi creşterea pool-ului glicemic al organismului.

Cortizolul facilitează şi accentuează efectul hiperglicemiant al glucagonului şi adrenalinei, întrucât absenţa lui previne creşterile glicemice previzibile ale celor doi hormoni de contrareglare.

Scanned with OKEN Scanner

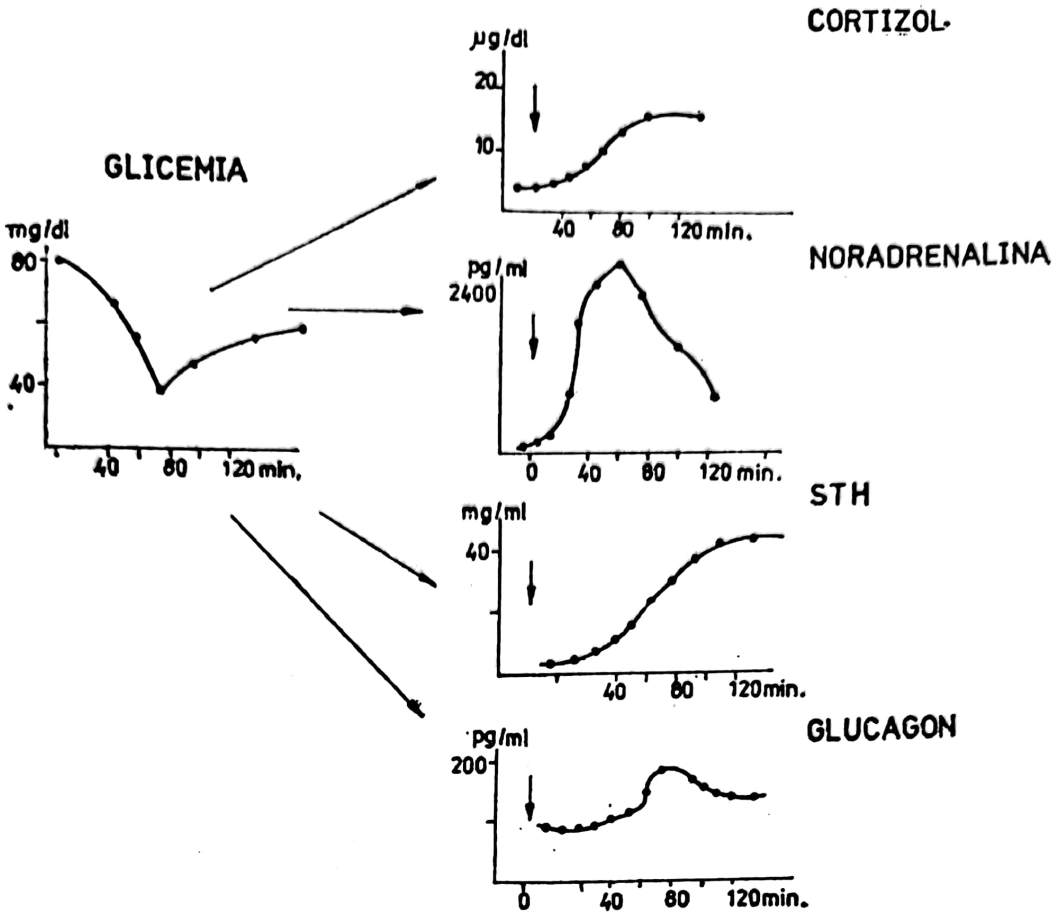


Fig. 5.3. *Răspunsul catecolaminic al glucagonului, hormonului de creştere şi cortizolului la scăderea glicemică indusă de insulină*

În fine, cortizolul creşte secreţia pancreatică de glucagon, deşi dozele necesare punerii în evidenţă ale acestui efect depăşesc perimetrul valorilor fiziologice.

Cortizolul creşte mobilizarea AGL din ţesutul adipos, fără a induce însă cetogeneza. Efectul lipolitic al cortizolului poate fi complet anulat de concentraţiile normale ale insulinei plasmatice şi devine evident în stările insulinopenice.

5.5. Hormonul de creştere (484, 486, 487; LP: 11, 129, 119)

Hormonul de creştere sau hormonul somatotrop hipofizar (STH) este secretat şi stocat în hipofiza anterioară. Ca element biochimic, STH este un polipeptid linear conţinând 191 resturi amino-acidice, fiind principalul hormon al hipofizei anterioare. El reprezintă 5-10% din substanţa uscată a acestei glande.

Secreţia de STH se află sub control hipotalamic depinzând de integritatea sistemului port hipotalamo-hipofizar descris de Popa şi Fielding.

Scanned with OKEN Scanner

Concentraţia plasmatică a STH variază invers proporţional cu concentraţia glucozei. O scădere a glicemiei este rapid urmată de o creştere a secreţiei de STH, în timp ce creşterea concentraţiei glucozei plasmatice scade secreţia sa astfel încât, la valori hiperglicemice, secreţia de STH este virtual inhibată. Aceste modificări în secreţia de STH se produc rapid (în câteva minute), sugerând o sensibilitate mare a mecanismului de feedback, comparabil cu cel existent pentru reglarea secreţiei de insulină.

În ciuda importanţei evidente a glucozei, reglarea secreţiei de STH se face pe mai multe căi şi de către mai mulţi factori. Într-adevăr, scăderea glicemiei sub valorile à jeun poate rămâne fără influenţă pe secreţia de STH. Stimulii recunoscuţi ai secreţiei de STH sunt efortul muscular, somnul, postul prelungit, anxietatea, toţi aceştia fiind mai activi la copii şi la femei decât la bărbaţi. Alimentarea este singurul factor inhibitor al STH.

Dintre factorii farmacologici cu influenţă asupra secreţiei de STH menţionăm: acţiunea stimulatorie a argininei şi inhibitorie a somatostatinului. Catecolaminele sunt inhibitorii prin stimularea α-adrenergică şi stimulatorii prin activarea β-adrenergică.

Dintre factorii metabolici, o acţiune inhibitorie este exercitată de AGL, corpi cetonici şi alcool.

Efectul STH asupra metabolismului glucidic este oglindit în intoleranţa la glucoză şi în alterarea sensibilităţii la acţiunea insulinei cunoscută a fi prezentă în acromegalie. O scădere semnificativă a toleranţei la glucoză a fost înregistrată şi prin administrarea unor doze farmacologice de STH.

Există puţine date care să susţină rolul fiziologic al STH în reglarea glicemiei. Administrarea i.v. de STH la persoanele normale, suficientă pentru a creşte concentraţia sa la valori similare celor înregistrate în stres, efort sau în somn, induc o scădere a sensibilităţii periferice a ţesuturilor la acţiunea insulinei. Astfel, în contrast cu glucagonul şi adrenalina, care antagonizează rapid efectele insulinei, un efect similar al STH-ului nu apare decât după câteva ore. El se datoreşte unei modificări post-receptor în acţiunea insulinei, legarea acesteia de receptori fiind numai uşor modificată.

În prezenţa STH în doze crescute, captarea hepatică a glucozei este scăzută, ca de altfel şi utilizarea sa periferică. Apariţia în aceste circumstanţe a unei hipoglicemii nu este datorată insulinei, fiind specific de specie (nu apare după administrarea STH din altă specie). Efectul este mai marcat la animalele hipofizectomizate, şi în mod paradoxal la diabetici.

Administrarea prelungită a unor doze suficiente de STH poate induce un diabet zaharat sau o toleranţă alterată la glucoză.

În hipoglicemia indusă insulinic, creşterea concentraţiei de STH nu pare a fi esenţială pentru răspunsul contrareglator la hipoglicemie, deşi

Scanned with OKEN Scanner

creşterea sa este netă. Totuşi, dată fiind întârzierea caracteristică a instalării efectului STH asupra utilizării glucozei, creşterea secreţiei lui poate fi un factor important în geneza intoleranţei la glucoză, înregistrată după hipoglicemie.

5.6. Somatostatinul (251, 359, 485, 487, 488; LP: 11, 45, 87, 129)

Acest hormon, izolat din hipotalamusul de oaie în 1970, este un peptid alcătuit din 14 resturi aminoacidice (fig. 5.4.). Numele vine de la capacitatea lui de a inhiba secreţia STH. Inhibă, de asemenea, hormonul de stimulare tiroidiană (TSH) şi în unele circumstanţe, ACTH-ul şi prolactina, acţionând ca un *neuro-hormon* implicat în reglarea funcţiei hipofizei anterioare. Acţiunile sale inhibitorii sunt puternice pe numeroase funcţii gastro-intestinale (secreţie gastrică acidă şi peptică, secreţie pancreatică exocrină, motilitate şi absorbţie intestinală) precum şi pe secreţia multor hormoni digestivi: pancreozimină, secretină, motilină, peptidul vasoactiv intestinal (VIP) şi polipeptidul inhibitor gastric (GIP). Funcţiile sale nervoase sunt legate de blocarea eliberării de acetilcolină şi de noradrenalină.

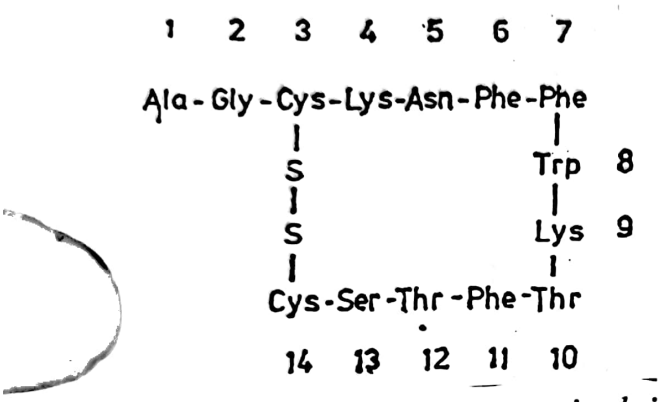


Fig. 5.4. *Structura somatostatinului*

În afara hipotalamusului, somatostatinul este distribuit în sistemul nervos central şi periferic, unde joacă funcţie de *neurotransmiţător*.

Se găseşte în celulele D ale insulelor Langerhans pancreatice, unde intervine prin secreţie *paracrină* în reglarea secreţiei de glucagon şi insulină, acţionând ca un parahormon.

Influenţa somatostatinului asupra homeostaziei glicemice este complexă. Prin el însuşi, somatostatinul pare a nu avea efect direct asupra metabolismului glucidic. Când însă este perfuzat la indivizi normali ori la pacienţi diabetici, se înregistrează o scădere a glicemiei. La persoanele normale acest lucru se însoţeşte şi de o scădere a insulinemiei. S-a demonstrat totuşi că această acţiune ţine de inhibarea producţiei hepatice de glucoză datorită inhibiţiei secreţiei de glucagon.

O importanţă deosebită pentru subiectul acestei lucrări o reprezintă datele care se referă la utilizarea somatostatinului pentru a studia acţiunea diferiţilor hormoni de contrareglare stimulaţi de hipoglicemia indusă insulinic. Administrarea somatostatinului împreună cu insulina afectează restabilirea glicemiei, prin anularea parţială a creşterii compensatorii a

Scanned with OKEN Scanner

producţiei de glucoză. Acest efect este accentuat de blocarea adrenergică, fiind restabilit prin administrarea i.v. de glucagon, dar neafectat de perfuzia de STH.

Secreţia de somatostatin creşte ca urmare a intervenţiei unor factori precum: glucoza, arginina, leucina, şi diferiţi hormoni gastro-intestinali, incluzând glucagonul. O influenţă directă a insulinei pe funcţia celulelor D rămâne să fie demonstrată.

Ca şi secreţia insulinei şi glucagonului, eliberarea de somatostatin este afectată de agenţii adrenergici şi colinergici. Acetilcolina creşte secreţia de somatostatin, în timp ce noradrenalina o inhibă prin mecanism alfa-adrenergic; dimpotrivă, actvarea beta-adrenergică o stimulează.

În mecanismul de secreţie al somatostatinului mai intervin Ca^{+2}, Mg^{+2} şi K^{+}, precum şi AMP ciclic.

Funcţia celulelor D în diabetul zaharat a făcut obiectul a numeroase studii. În diabetul experimental aloxanic sau streptozotocinic, numărul celulelor D şi conţinutul insular în somatostatin creşte. Aceste tipuri de diabet se caracterizează prin hipoinsulinemie şi hiperglucagonemie.

În unele modele experimentale de diabet la animale, secreţia de somatostatin a fost găsită scăzută, ca şi cea de insulină, în timp ce glucagonul a fost găsit crescut.

Somatostatinoamele (7 cazuri raportate până în 1981), de regulă pancreatice şi maligne, se însoţesc de concentraţii plasmatice mari ale somatostatinului imunoreactiv şi de aspecte clinice variabile incluzând: litiază biliară, diabet, steatoree, hipoclorhidrie, pierdere în greutate şi secreţia excesivă a altor hormoni exceptând insulina, glucagonul şi STH-ul care de regulă sunt inhibate. Când apare diabetul zaharat, el se înscrie printre formele uşoare.

Datorită proprietăţii sale de a inhiba secreţia de glucagon şi STH, somatostatinul a fost propus ca adjuvant în tratamentul diabetului zaharat insulino-dependent. În diabetul insulino-independent, administrarea somatostatinului poate accentua hiperglicemia, datorită acţiunii inhibitorii asupra secreţiei de insulină.

Acţiunea inhibitorie puternică asupra secreţiei endogene de insulină, atunci când este administrată în perfuzie în doze farmacologice, permite studiul farmacocineticii insulinei administrate exogen.

Scanned with OKEN Scanner

Motto:

"Dacă tulburările metabolismului glucidic sunt mai uşor de pus în evidenţă, nu înseamnă că ele sunt mai frecvente sau mai importante decât tulburările proteice sau lipidice"

PARTEA A DOUA

DIABETUL ZAHARAT: DEFINIRE, CLASIFICARE, DIAGNOSTIC ŞI EPIDEMIOLOGIE

Capitolul 6. DEFINIREA ŞI CLASIFICAREA DIABETULUI ZAHARAT

Capitolul 7. INVESTIGAREA TULBURĂRILOR METABOLICE

Capitolul 8. EPIDEMIOLOGIA DIABETULUI ZAHARAT ŞI A COMPLICAŢIILOR SALE

Scanned with OKEN Scanner

"Tratatul de medicină Lancereaux-Paulescu"

Ed. Vigot, Paris, 1912.

Din volumul 3, pag. 933-936: **"Insuficienţa pancreatică diabetică"**

"Lancereuax, în 1877, este primul care - sprijinindu-se pe două cazuri personale şi pe multe alte cazuri - admite un raport cauzal între diabet şi unele alterări grave ale pancreasului. Revenind la această chestiune în 1983, cu numeroase observaţii, el defineşte din nou sindromul de care ne ocupăm şi îl numeşte ***diabet pancreatic****.*

La doisprezece ani de la prima comunicare a lui Lancereaux şi la un an după cea de a doua, pornind de la datele clinice stabilite de acest medic - doi fiziologi, von Mering şi Minkowski, reuşesc să extirpe pancreasul la câine, producând în mod experimental diabetul zaharat deja cunoscut la om.

Glicozuria se observă:

1. *în afecţiunile pancreatice de origine traumatică; în hemoragii, când substanţa glandulară este masiv distrusă;*
2. *în unele pancreatopatii toxice cu degenerescenţa grăsoasă a epiteliului acinos;*
3. *în pancreatopatii microbiene; în supuraţiile şi gangrena glandei;*
4. *în neoplazii pancreatice, mai ales în cazul cancerului de cap de pancreas unde restul organului se atrofiază şi se sclerozează.*

În toate aceste condiţii se constată, cel mai adesea, o glicozurie uşoară, în raport cu alimentaţia, şi care foarte rar lipseşte complet.

Situaţia se schimbă atunci când pancreasul este oprit în dezvoltarea lui (aplazie), când este sediul unui proces degenerativ grăsos sau când este afectat de scleroză, consecutiv unor leziuni arteriale sau canaliculare. În aceste cazuri - ca şi în litiaza pancreatică şi în chistele de pancreas - se produce o glicozurie mai mult sau mai puţin apreciabilă.

Leziunile pancreatice întâlnite în diabet diferă în funcţie de cauza care le generează: agenţi traumatici, toxici, microbieni, neoplazici, etc.

Cel mai frecvent la autopsie se găsesc aceste leziuni sub formă de: degenerescenţă grasă, atrofie, scleroză, stenozare şi obliterare a canalului Wirsung. Examenul microscopic arată leziuni ale acinilor care sunt grăsoşi sau scleroşi şi insulele lui Langerhans care sunt mai rar afectate.

Dar se întâmplă că uneori, la autopsia diabeticilor să nu se întâlnească nici una din leziunile descrise mai jos, pancreasul având un aspect absolut normal.

Glicozuria traduce hiperglicemia, adică acumularea zahărului în sânge - şi, când ca urmare a modificărilor pancreatice, acest zahăr depăşeşte 2g%, el se elimină prin urină. Glicozuria este discretă şi pasageră când este vorba de o afectare pancreatică tranzitorie -cum ar fi litiaza - dar este, din contră, foarte abundentă şi persistentă când este vorba de o leziune glandulară avansată; în acest caz, cantitatea de zahăr eliminată în 24 de ore oscilează ntre 30 şi 120 grame".

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 6

DEFINIREA ŞI CLASIFICAREA DIABETULUI ZAHARAT

6.1 Definiţie (486, 487, 488; LP: 13, 70, 174, 183, 189, 190, 204, 211)

Diabetul zaharat este un sindrom complex şi heterogen, indus de tulburarea genetică sau câştigată, a secreţiei de insulină şi/ori de rezistenţa celulelor periferice la acţiunea insulinei, fapt care induce modificări profunde în metabolismele proteic, glucidic, lipidic, ionic şi mineral. Acestea stau la baza apariţiei unui spectru larg de complicaţii cronice care afectează mai mult sau mai puţin toate ţesuturile organice.

6.2. Comentarii la definiţie (LP: 174, 183)

Puţini vor fi cei care să nu accepte această definiţie. Puţini vor fi însă şi acei care vor observa că din definiţie lipseşte criteriul "hiperglicemie", tulburare biochimică importantă pentru boală, din păcate identificată de multe ori chiar cu aceasta - ceea ce considerăm că nu este justificat.

Cine are curiozitatea să parcurgă diferitele definiţii date pentru diabetul zaharat, va fi surprins să constate variabilitatea mare de definire existentă în tratatele clasice din literatura europeană, americană sau din alte regiuni ale lumii. În multe dintre acestea, definiţia care ar trebui să fie scurtă şi concisă, este înlocuită cu o discuţie în care sunt expuse dificultăţile de a încadra într-o singură categorie toate formele clinice care fac parte din "sindromul numit diabet zaharat".

Deşi elementul cel mai frecvent invocat în definirea diabetului zaharat este "hiperglicemia", considerăm că acesta trebuie să înceteze a fi folosit ca unic element de distincţie între "diabetic" şi "nediabetic". Se poate accepta în prezent că primele faze preclinice ale diabetului sunt, fără nici o îndoială, "pre-hiperglicemice" sau "non-hiperglicemice". Iată două exemple:

- un copil HLA - DR3/DR4, identic cu tipul HLA al fratelui său diabetic, care are anticorpi antiinsulari serici în titru mare, cu dispariţia fazei secretorii precoce la testul i.v. cu glucoză, se prezintă ca normoglicemic. În ciuda glicemiei à jeun şi postprandiale normale, el trebuie încadrat în

Scanned with OKEN Scanner

faza preclinică a diabetului zaharat, care va fi atinsă fără excepţie în anii sau lunile care urmează. Este vorba de o etapă a bolii, în care se presupune că unele intervenţii terapeutice ar putea opri progresia ei către forma clasică clinic manifestă;

un adult hiperponderal, cu ereditate diabetică bogată, cu dislipidemie tip IV, cu hiperinsulinism, dar fără caracterul pulsator fiziologic al secreţiei insulinice. Tehnica clampului euglicemic indică o captare periferică scăzută pentru glucoză, dar glicemia à jeun şi cea la 2 ore după o încărcare cu glucoză sunt încă normale.

Puţini vor fi cei care vor ezita în a include aceste două cazuri în categoria diabetului zaharat. Sunt exemple tipice de forme "pre-hiperglicemice" ale diabetului zaharat, care vor evolua sau nu către faza hiperglicemică în funcţie de absenţa sau prezenţa unor măsuri terapeutice eficiente.

6.3. O propunere de reclasificare a diabetului zaharat (DZ)

Întrucât în perioada imediat următoare va fi adoptată o nouă clasificare a diabetului zaharat, am înaintat grupurilor de lucru din Europa şi America de Nord o propunere de reclasificare a bolii, care poate fi găsită în original în anexa 2. Pot fi găsite în ea argumentele logice pentru extinderea acestui sindrom şi la alte tulburări în care *insulinorezistenţa* şi *disfuncţia β-celulară* joacă un rol patogenetic important. De altfel, multe dintre aceste tulburări au fost incluse în ceea ce s-a numit "*Sindromul X metabolic*", care cuprinde pe lângă tulburarea pre-hiperglicemică sau hiperglicemică a metabolismului glucidic, tulburări lipidice (obezitate abdominală, dislipidemie) sau proteice (hiperfibrinemie, hiperuricemie, creşterea inhibitorului activatorului de plasminogen). Toate au drept element comun "*insulino-rezistenţa periferică*" şi "*hiperinsulinismul*", tulburările fundamentale din DZ de tip 2. O constelaţie genetică particulară, exprimată prin vulnerabilitatea unor căi metabolice, va face uneori ca, fie apariţia hiperglicemiei să fie precedată de alte tulburări - proteice sau lipidice -, fie acestea să predomine cantitativ asupra celor glucidice pentru o perioadă de timp.

Recent, analizând răspunsul insulinic la 256 subiecţi "nediabetici" la încărcarea cu glucoză, am constatat că 27% au prezentat o insulinemie à jeun > 20 μU/ml (considerată drept hiperinsulinism, exprimând existenţa unei insulino-rezistenţe), de regulă asociată cu excesul ponderal sau hipertensiunea arterială. Întrucât între glicemia à jeun şi insulinemia à jeun există o relaţie cauzală (creşterea valorilor insulinemiei paralel cu creşterea

Scanned with OKEN Scanner

glicemiei până la 140 mg/dl, după care insulinemia scade), în cazul subiecţilor noştri normoglicemici se presupune încă existenţa unei secreţii β-pancreatice bune, capabilă să învingă rezistenţa periferică menţinând în acest fel normoglicemia (fig. 6.1.). Această constatare arată că determinarea insulinemiei plasmatice are un potenţial de informare indirectă asupra existenţei unei rezistenţe periferice crescute, atunci când este coroborată cu valoarea glicemiei. Astfel se demonstrează că fazele pre-hiperglicemice ale DZ pot fi întâlnite în ceva mai mult decât un sfert din populaţia adultă.

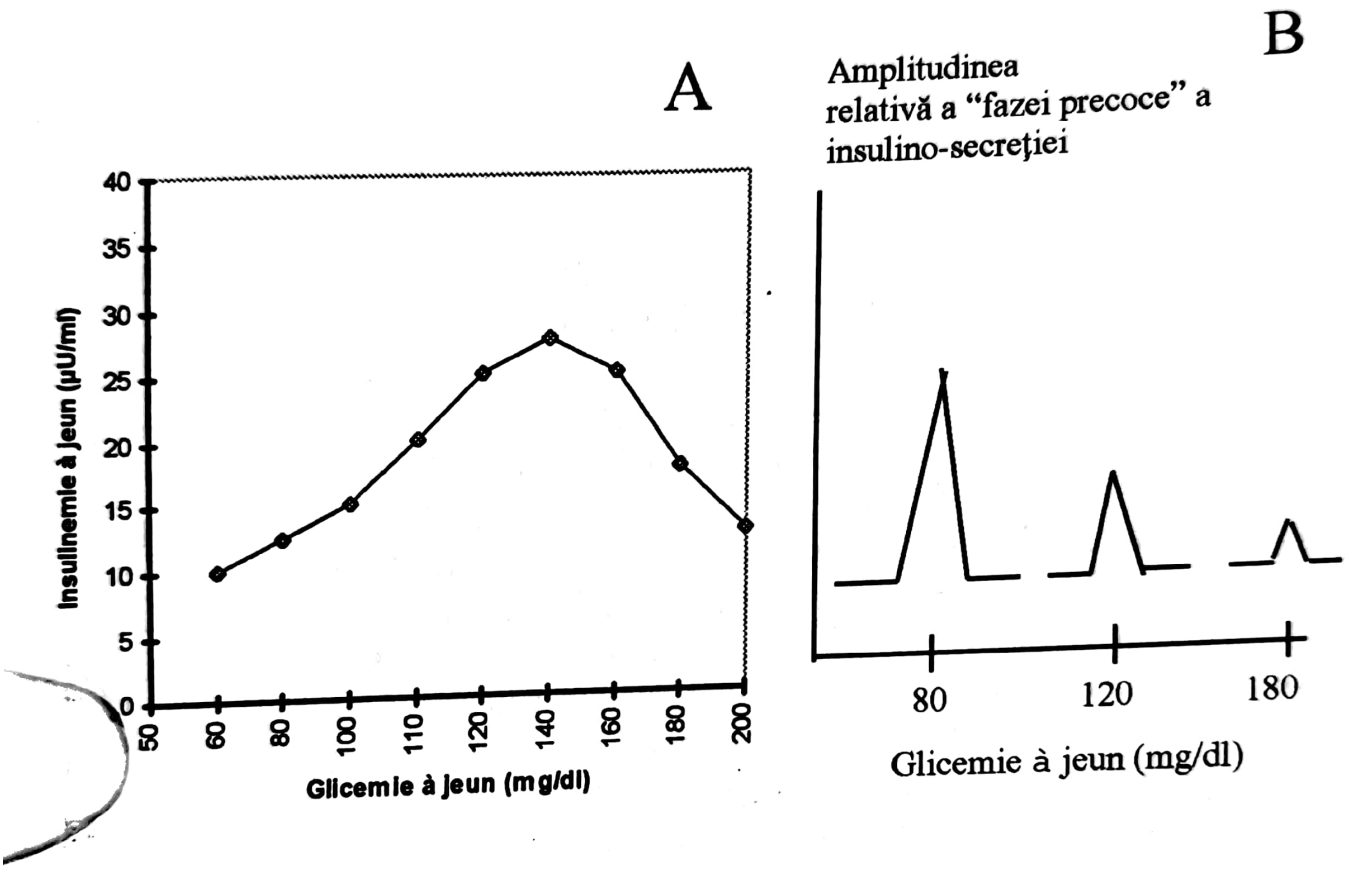


Fig. 6.1. *Relaţia dintre glicemia à jeun şi insulinemie*: (A) *după o creştere insulinemică la valorile glicemice uşor crescute, insulinemia scade progresiv, odată cu creşterea glicemiei bazale; din graficul* B *rezultă că scăderea insulinemică progresivă se datorează diminuării progresive, până la dispariţie, a "primei faze" insulino-secretorii*

Această discuţie nu se desfăşoară numai în sfera teoretică. Implicaţiile ei practice sunt imediate şi majore. Tratamentul "insulino-rezistenţei" şi "hiperinsulinismului" - prin adoptarea unei diete adecvate şi a unui stil de viaţă sănătos (activitate fizică regulată, evitarea stressului) poate normaliza multe din tulburările menţionate, ceea ce echivalează cu o veritabilă "prevenire a diabetului zaharat de tip 2". Acelaşi obiectiv este vizat şi de utilizarea produsului fitoterapic "Fitodiab" sau a "Troglitazonului".

Scanned with OKEN Scanner

Exprimând un pragmatism excesiv, Asociaţia Americană de Diabet a publicat recent (*"Diabetes Care"*, Vol. 20, Suppl. 1) un ghid cu recomandări practice privind diagnosticul şi clasificarea diabetului zaharat, făcând menţiunea (pagina S21) că din clasificarea DZ au fost eliminaţi următorii termeni: diabetul latent, diabetul subclinic, diabetul chimic, prediabetul, diabetul potenţial ..., adică tocmai categoriile de tulburări aflate în stadiul "pre-hiperglicemic". În acest fel, ei se aseamănă, conform unui proverb chinezesc, celor care "aşteaptă să apară revolta pentru a o înăbuşi", adică "hiperglicemia pentru a o combate". Mai înţelept însă este a preveni revolta, adică a preveni trecerea diabetului din stadiul pre-hiperglicemic în cel hiperglicemic.

Propunerea de clasificare a Asociaţiei Americane de Diabet este redată în anexa 6.

6.4. Clasificarea şi terminologia actuală a diabetului zaharat (255, 276, 393, 485, 487, 488; LP: 13, 41, 91, 108, 134, 163, 204)

Terminologia şi clasificarea adoptată pentru diferitele forme de diabet s-a schimbat de-a lungul anilor. Ultima a fost propusă de OMS şi datează din anul 1985 (tabelul 6.1). Ea reprezintă o versiune puţin modificată a celei care datează din 1980. Între timp, însă, progresele înregistrate în înţelegerea etiopatogeniei diferitelor forme de boală impune o revizuire mai substanţială atât a definiţiei cât şi a clasificării diferitelor tipuri de diabet. Mai multe grupe de cercetători lucrează de câţiva ani la o nouă clasificare, care ar fi trebui să fie publicată până la sfârşitul acestui an. Se pare că punctele de vedere exprimate de către experţii din Europa, din America de Nord sau din alte zone ale lumii nu concordă în întregime. Pentru acest motiv, medierea pe care Organizaţia Mondială a Sănătăţii va trebui să o facă înaintea luării deciziei finale, ar putea întârzia publicarea versiunii finale.

Principalul risc care se întrevede din parcurgerea versiunii nord-americane, care a circulat neoficial în mai multe medii ştiinţifice (Anexa 3), este acela al extinderii listei cuprinzând o serie de forme genetice, a căror frecvenţă printre cazurile obişnuite de diabet, pot fi foarte rare sau în unele populaţii chiar absente. De altfel, adoptarea noii clasificări trebuie să ţină seama de particularităţile etiopatogenetice existente între populaţii de etnie diferită. Pentru aceasta, cercetătorii trebuie să analizeze cu atenţie numeroasele cercetări întreprinse în ultima vreme în Extremul Orient (în special în Japonia, China şi Australia) precum şi în ţările africane şi din America de Sud. Grupul de lucru BlackSeaDiab îşi propune realizarea

Scanned with OKEN Scanner

acestui obiectiv pentru cele 12 ţări participante, în care populaţiile aparţin la cel puţin 5 tipuri de etnii diferite.

Tabelul 6.1. *Clasificarea diabetului zaharat şi a altor categorii de toleranţă alterată la glucoză*

A. *Clasele clinice*

Diabetul zaharat

Diabetul zaharat insulino-dependent

Diabetul zaharat insulino-independent

(a) fără obezitate

(b) cu obezitate

Diabetul zaharat asociat malnutriţiei

Alte tipuri de diabet asociate cu unele condiţii sau sindroame: (1) boli pancreatice; (2) boli cu etiologie hormonală; (3) tulburări induse de medicamente sau substanţe chimice; (4) tulburări ale insulinei ori ale receptorilor săi; (5) unele sindroame genetice; (6) diverse.

Toleranţa alterată la glucoză

(a) Fără obezitate

(b) Cu obezitate

(c) Asociate cu unele condiţii sau sindroame.

Diabetul zaharat gestaţional

B. *Categoriile cu risc statistic* (persoane cu toleranţă la glucoză, dar care au un risc crescut pentru apariţia diabetului)

Tulburare prealabilă a toleranţei la glucoză

Tulburare potenţială a toleranţei la glucoză

În tabel sunt incluse o serie de *clase clinice* şi două categorii de *risc crescut* denumite "clase cu risc statistic". Acestea din urmă permit clasificarea unor persoane care au prezentat anterior valori glicemice crescute, ce ulterior au revenit la normal, precum şi o a doua categorie de subiecţi care prezintă un risc crescut pentru diabet. Numărul acestora este destul de important.

În tabelul 6.2 sunt redate criteriile care indică persoanele cu predispoziţie pentru diabetul *insulino-dependent* şi pentru *diabetul insulino-independent*, întâlnite în special în populaţiile de tip caucazian, din care facem parte şi noi. Lista este provizorie, astfel încât cercetările viitoare o pot modifica în mod substanţial atât în ceea ce privesc factorii ce ţin de zestrea genetică cât şi cei legaţi de factorii de mediu.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6.2. *Persoanele prezentând risc crescut pentru diabet*

A. Risc crescut pentru diabetul insulino-dependent

- predispoziţie genetică: fraţi, surori, gemeni diabetici cu diabet insulino-dependent, mai ales cei cu fenotip HLA identic;
- prezenţa anticorpilor anticelule insulare pancreatice;
- răspuns insulinic scăzut la glucoza administrată i.v., cu amputarea fazei precoce;
- microsomia fetală (risc pentru apariţia diabetului în copilărie sau la vârsta tânără).
- menarha întârziată

B. Risc crescut pentru diabetul insulino-independent

- rude de gradul I cu diabet insulino-independent;
- excesul ponderal;
- macrosomia fetală (risc pentru mamă);
- creşterea tranzitorie a glicemiei în diferite condiţii precum: sarcină; administrarea de contraceptive orale estroprogestative; tratament corticoid; tratament diuretic; agresiune biologică (de exemplu: infecţii, stres fizic sau psihic)

Din clasificarea indicată în tabelul 6.1, clasele majore întâlnite în populaţia ţării noastre sunt: *diabetul zaharat insulino-dependent* (denumit şi tipul 1 de diabet), *diabetul zaharat insulino-independent* (tipul 2 de diabet) şi *toleranţa alterată la glucoză* (denumită anterior "diabet chimic", întrucât diagnosticul se bazează pe valorile crescute ale glicemiei înregistrate în cursul testului de toleranţă orală la glucoză). Menţionăm aici că nu toţi pacienţii prezentând toleranţă alterată la glucoză evoluează către diabet zaharat clinic manifest.

Diabetul gestaţional se defineşte ca diabetul care apare prima dată în cursul sarcinii. Gradul şi severitatea hiperglicemiei în această formă de diabet variază foarte mult. După sarcină, toleranţa la glucoză se poate normaliza sau poate să rămână înscrisă în parametrii ce definesc toleranţa alterată la glucoză. În alte cazuri, pacienta va rămâne pentru totdeauna diabetică, uneori fiind vorba de un diabet insulino-dependent (mai frecvent), alteori de un diabet insulino-independent. Diabetul gestaţional se întâlneşte în aproximativ 3% din sarcini în ţările industrializate. El poate fi sugerat de macrosomia fetală (greutatea fătului > 4000 g), mortalitatea perinatală crescută sau malformaţiile congenitale ale fătului. Datele noastre demonstrează că foarte des în aceste cazuri există un *hiperinsulinism* net.

Diabetul zaharat din malnutriţie este o formă de boală care apare în ţările tropicale, la persoane tinere (sub 30 ani), cu deficit ponderal marcat,

Scanned with OKEN Scanner

valori glicemice variabile, dar fără tendinţă la cetoacidoză. Aceasta din urmă poate apărea în cursul unor infecţii, necesitând pentru tratament doze mari de insulină. Există mai multe forme de diabet de malnutriţie (deficienţa aportului proteic, diabetul legat de alterări pancreatice severe, etc.), unele dintre ele legate de o patologie a receptorului insulinic.

Diabetul zaharat insulino-dependent este o formă de boală care se înregistrează în 10-15% din diabeticii din ţara noastră. Ea se caracterizează printr-o insuficienţă absolută de secreţie insulinică, debut relativ abrupt cu simptome evidente (poliurie, polidipsie, polifagie, pierdere ponderală) şi tendinţă la cetoacidoză. Această formă de boală poate fi întâlnită la toate vârstele, dar caracterizează mai ales pacienţii la care boala debutează sub 30 ani. Sub această vârstă aproape toţi pacienţii sunt insulino-dependenţi.

De regulă, diabetul insulino-dependent se mai numeşte *diabet de tip 1*. Această titulatură trebuie păstrată însă numai pentru diabetul *primar insulino-dependent*, adică a cazurilor care necesită de la început insulino-terapie, fără de care pacientul intră în cetoacidoză. Mulţi autori consideră că termenul DZ de tip 1 trebuie rezervat acelor cazuri în care insulino-deficienţa apare datorită intervenţiei unui proces autoimun de distrugere β-celulară. În cazuistica noastră, această categorie reprezintă numai 7% din toţi diabeticii.

În afara acestora, mai există o a doua categorie de diabet, numit *secundar insulino-dependent*, "diabet intermediar" sau "diabet 1 şi 1/2" la care tratamentul insulinic este introdus după o perioadă mai scurtă (de câteva săptămâni sau luni) sau mai lungă (de câţiva ani sau zeci de ani) de tratament oral. Aceşti pacienţi mai sunt numiţi şi *insulino-necesitanţi*, termen prin care se evită noţiunea de "dependenţă" de insulină. Întradevăr, la o parte din aceşti pacienţi, insulinoterapia se introduce datorită nevoii obţinerii unui echilibru metabolic mai bun şi nu datorită cetoacidozei, care caracterizează tipul 1 de diabet. Anual, circa 1% din diabeticii iniţial insulino-independenţi devin insulino-dependenţi. Astfel, la un grup de diabetici analizaţi după 15 ani de evoluţie a bolii, procentul de diabetici trataţi cu insulină creşte de la 7% la 22%. Studiile efectuate în mai multe centre europene, inclusiv în centrul nostru, au indicat, la aceşti pacienţi (aflaţi cel mai ades în grupa de vârstă 35-45 de ani), prezenţa unor semne clinice (deficit ponderal, de exemplu), biochimice (scăderea răspunsului insulinic), imunologice (prezenţa în ser a anticorpilor antiinsulinici sau anticelule β-pancreatice) sau genetice (prezenţa grupelor HLA diabetogene) care sugerează apartenenţa lor la tipul 1 de boală.

Diabetul zaharat insulino-independent, care se mai numeşte tipul 2 de diabet, reprezintă majoritatea pacienţilor diabetici din ţara noastră (circa 85% din cazuri). Forma tipică este cea care apare după vârsta de

Scanned with OKEN Scanner

40 ani, la persoane cu exces ponderal, cu o perioadă prediagnostică lungă (de ordinul lunilor sau anilor), cu simptomatologie de debut nezgomotoasă şi fără tendinţă la cetoacidoză. Cel puţin iniţial capacitatea secretorie β -pancreatică este bună (uneori chiar exagerată, în special la persoanele cu exces ponderal), răspunzând bine la dietă şi tratament oral. Deşi aproximativ 80% din diabeticii de tip 2 au fost sau sunt obezi în momentul diagnosticării, în 20% din cazuri excesul ponderal lipseşte (Fig.6.2.).

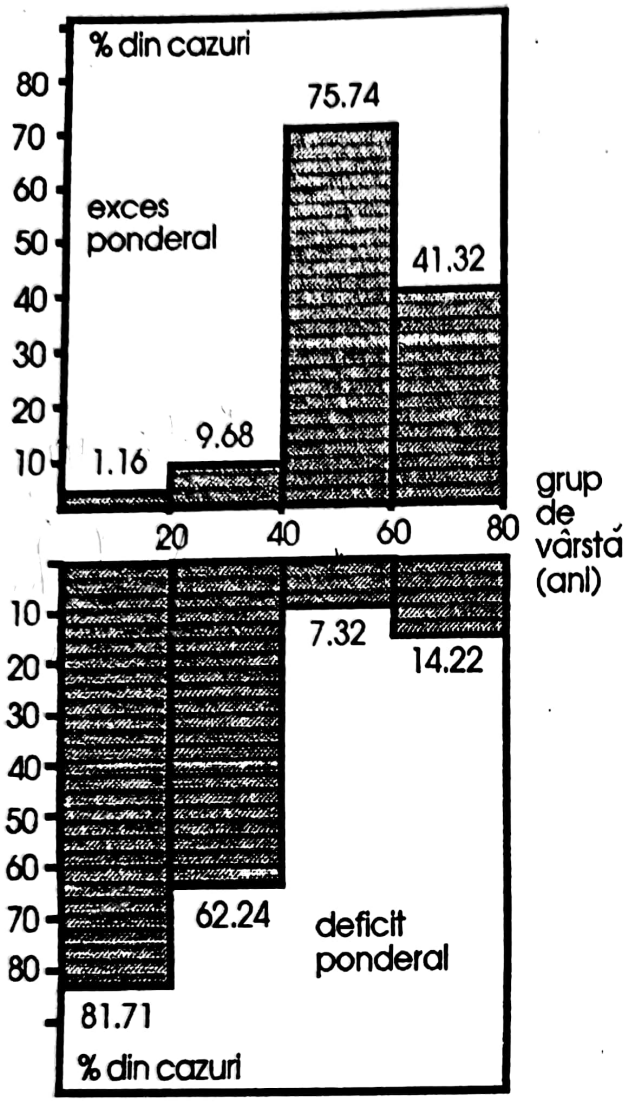


Fig. 6.2. *Distribuţia pacienţilor după indicele ponderal la debutul bolii în funcţie de tipul de diabet*

Toleranţa alterată la glucoză (cunoscută ca IGT - "Impaired glucose tolerance") include ceea ce odinioară se numea "diabet", termen la care s-a renunţat în mod nejustificat. În experienţa noastră, pe un lot urmărit mai mult de 15 ani, am putut constata că aproape 2/3 dintre pacienţi au devenit, mai curând sau mai târziu, diabetici necesitând fie tratament oral, fie (este drept, mult mai rar) insulinoterapie. Aproape toţi aceşti pacienţi (inclusiv cei care ulterior nu au evoluat către diabet clinic manifest) au prezentat un grad de *hiperinsulinism*, asociat fie cu obezitate, fie cu dislipidemie, iar în timp, semnele clinice sau paraclinice ale complicaţiilor cronice diabetice.

6.5. Diagnosticul diabetului zaharat (238, 290, 329; LP: 13, 49, 52, 70, 79, 117, 134, 135, 142, 151, 163, 184, 193, 206, 211, 218)

Diagnosticul diabetului zaharat simptomatic nu este dificil. În anul 1912, în volumul 3 al "*Tratatului de Medicină Lancereaux-Paulescu*", editat la Paris în editura Vigot, ultimul descria boala astfel:

"Ori, în absenţa secreţiei interne a pancreasului, glucoza nemaifiind asimilată, nu mai este nici depozitată sub formă de glicogen, nici consumată de către ţesuturi. Ea se acumulează în sânge (hiperglicemie),

Scanned with OKEN Scanner

produce efecte osmotice (deshidratarea ţesuturilor, polidipsie) şi, neputând fi utilizată (slăbire, azoturie, polifagie), este eliminată prin urină (glicozurie), ca o substanţă străină".

La această genial de condensată descriere fiziopatologică a diabetului zaharat nu putem adăuga aproape nimic. Când simptomele menţionate sunt prezente, glicemia depăşeşte de regulă 200 mg/dl, glicozuria este prezentă, astfel încât diagnosticul poate fi pus în orice unitate medicală. De altfel, se consideră că o glicemie de 200 mg/dl, indiferent de condiţiile de recoltare (înainte sau după masă, în cursul zilei sau în cursul nopţii) este suficientă pentru a pune diagnosticul de diabet zaharat clinic manifest. Din experienţa noastră, numai aproximativ o treime din cazuri prezintă simptomele caracteristice ale bolii, care conduc la efectuarea unei glicemii pe baza căreia diagnosticul este confirmat. Există însă numeroase situaţii în care diagnosticul este pus datorită unei compliicaţii cronice diabetice, fapt care certifică o evoluţie anterioară îndelungată. Aceşti pacienţi sunt descoperiţi în serviciile de ginecologie (unde femeia se prezintă pentru un prurit genital), în serviciile de oftalmologie (unde pacientul vine pentru tulburări de vedere), în serviciile de neurologie (datorită semnelor de neuropatie periferică sau a accidentului vascular cerebral), în serviciile de cardiologie, nefrologie, dermatologie, chirurgie etc., unde pacientul ajunge datorită complicaţiilor cu manifestări la nivelul organelor ce fac obiectul specialităţilor respective.

O anamneză atentă demonstrează, aproape în toate cazurile, prezenţa unor simptome relativ nespecifice, precum ameţeli, astenie, prurit cutanat (în special la vârstnici), care pot fi sugestive pentru diabet, dacă medicul are suficiente cunostinţe despre această boală.

Există însă numeroase cazuri în care diagnosticul de diabet zaharat nu poate fi pus decât pe baza valorilor glicemice crescute, descoperite întâmplător, la un examen de rutină, în absenţa oricărei simptomatologii sugestive. Iată de ce este esenţial ca glicemia să facă parte din investigaţiile periodice obligatorii.

Depistarea activă a bolii se poate face prin determinarea sistematică a glicemiei şi glicozuriei, iar în cazurile dubioase, prin efectuarea hiperglicemiei provocate orale, după o încărcare cu 75 g de glucoză. La copii se foloseşte o doză de 1,75 g glucoză/Kg corp, fără a depăşi 75 g. De-a lungul timpului au existat mai multe tehnici de determinare a hiperglicemiei provocate orale folosind fie 100 g glucoză (în administrare unică sau cu încărcare dublă: 50 g iniţial şi 50 g după o jumătate de oră - metoda Duncan) cu determinarea glicemiei iniţial, apoi la 30, 60, 90, 120 şi 180 minute. În circumstanţe speciale (urmărirea ripostei pancreatice tardive), determinările glicemice pot fi făcute până la 5 ore. Experienţa

Scanned with OKEN Scanner

acumulată în timp şi costurile ridicate ale acestor probe dinamice au dus la concluzia că un diagnostic de diabet zaharat clinic manifest sau toleranţă alterată la glucoză poate fi pus având valoarea glicemiei *à jeun* şi cea de la 2 ore după încărcarea cu 75 g de glucoză. Criteriile de diagnostic ale acestui test, conform recomandărilor OMS din 1985, sunt redate în tabelul 6.3. Menţionăm că în aceste recomandări cantitatea de glucoză folosită este de 75 g pentru persoanele adulte şi de 1,75 g/Kg corp pentru copii.

Prezenţa glicozuriei indică de obicei o glicemie depăşind *pragul renal*, situat în jurul valorii de 180 mg/dl. Trebuie totuşi exclusă posibilitatea existenţei unui diabet renal, întâlnit până la 1% din populaţie, şi care nu are nici o relaţie etiopatogenetică cu diabetul zaharat.

Tabelul 6.3. *Valorile diagnostice în cursul testului oral de toleranţă la glucoză*

	Glicemia în mmol/l (mg/dl) (metodă enzimatică)			
	Sânge total		Plasmă	
	Venos	Capilar	Venoasă	Capilară
DIABET ZAHARAT à jeun	≥ 6,7 (≥120)	≥ 6,7 (≥ 120)	≥ 7,8 (≥ 140)	≥ 7,8 (≥ 140)
după două ore	≥ 10 (≥ 180)	≥ 11,1 (≥ 200)	≥ 11,1 (≥ 200)	≥ 12,2 (≥ 200)
TAG (Toleranţă alterată la glucoză)				
à jeun	< 6,7 (< 120)	< 6,7 (< 120)	< 7,8 (< 140)	< 7,8 (< 140)
după două ore	6,7-10 (120-180)	7,8-11,1 (140-200)	7,8-11,1 (140-200)	8,9-12,2 (160-220)

Glicozilarea proteinelor. Un indicator al hiperglicemiei cronice este reprezentat de proteinele glicozilate: hemoglobina glicozilată, fructozamină sau albuminele glicozilate. Introdusă în practica medicală numai în ultimele 2 decenii, determinarea hemoglobinei glicozilate a marcat unul dintre cele mai importante progrese din domeniul diabetologiei. În condiţii de hiperglicemie, moleculele proteice suferă un proces de glicozilare ne-enzimatică, proporţional cu mărimea creşterii glicemice. Glucoza se leagă de o grupare NH_2 a moleculelor proteice, inclusiv a hemoglobinei (în acest caz, pe extremitatea N terminală a valinei, ultimul aminoacid al lanţului β).

Procesul glicozilării hemoglobinei are loc lent, dar continuu pe tot parcursul vieţii eritrocitelor. În prima sa etapă, procesul este reversibil, aldimina instabilă putând trece din nou în glucoză. Sensul acestei reacţii este

Scanned with OKEN Scanner

de 60 de ori mai mare decât cel de trecere în etapa următoare, de ketamină, proces mai lent, dar ireversibil.

Hemoglobina glicozilată cuprinde mai multe subfracţiuni, denumite A1a, A1b, A1c, corespunzând ritmului lor de migrare cromatografică. În condiţii de *normoglicemie*, fracţiunile Hb A1a-b reprezintă circa 2%, iar fracţiunea A1c circa 5-6% din hemoglobina totală. Valoarea normală a hemoglobinei A (care cuprinde toate fracţiunile) este de circa 8%; pentru Hb A1c, ea este de circa 6%. Din fig. 6.3. rezultă criteriile de control metabolic în funcţie de valoarea Hb A1c, care poate varia între 6% (control metabolic foarte bun) şi peste 15% (dezechilbru metabolic major şi prelungit).

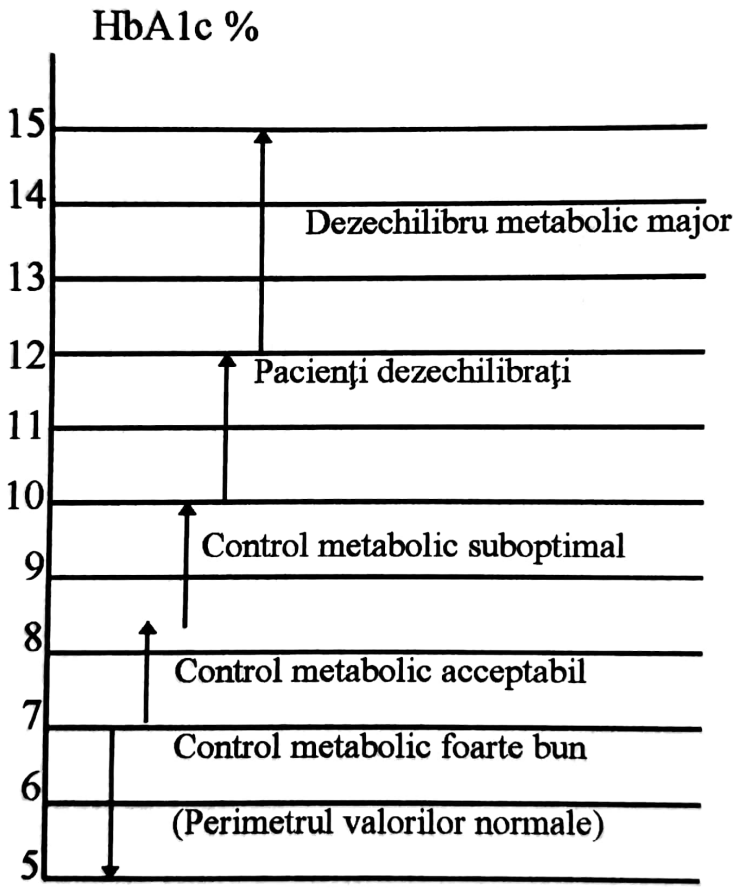


Fig. 6.3. *Criteriile de apreciere ale controlului metabolic al diabetului în funcţie de valoarea hemoglobinei glicozilate*

Valoarea practică a determinării Hb glicozilate constă în posibilitatea obţinerii unei informaţii valoroase privind *controlul pe termen lung* al diabetului, corespunzând duratei medii de supravieţuire a eritrocitelor (între 90-120 zile). Întrucât vârsta eritrocitelor este variabilă, informaţia obţinută prin această determinare se referă la o perioadă de 4-6 săptămâni ("memoria diabetică de lungă durată").

Scanned with OKEN Scanner

Determinarea Hb A1c se poate face cromatografic (folosind răşini schimbătoare de ioni), colorimetric (folosind acidul tiobarbituric) şi mai recent, prin metoda radioimunologică.

Determinarea *fructozaminei* (produs stabil de glicozilare a proteinelor serice) sau a *glicozilării albuminelor plasmatice* constituie metode alternative de apreciere a echilibrului metabolic. Întrucât albuminele plasmatice au un *turnover* mai rapid decât cel al Hb, se apreciază ca ele indică controlul metabolic pe termen mediu, de 7-14 zile ("memoria diabetică de durată medie"). Valorile normale ale fructozaminei sunt între 2,0-2,8 mmol/l; între 2,8-3,2 controlul metabolic este considerat bun; între 3,2-3,7, nesatisfăcător şi peste 3,7 mmol/l, dezechilibru major.

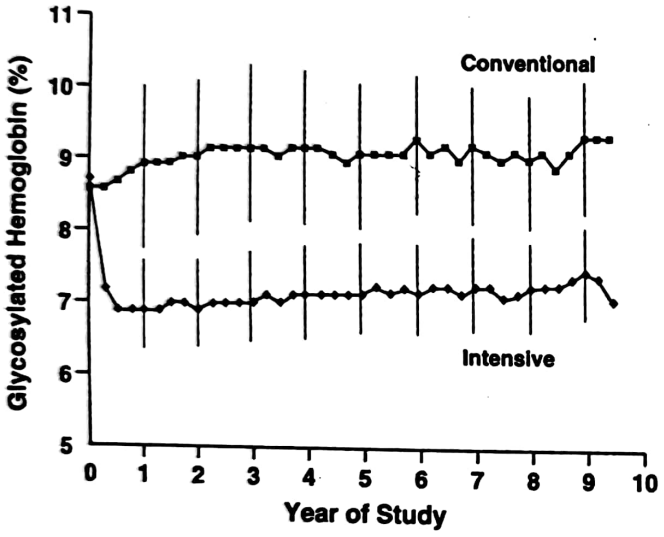


Fig. 6.4. *Evoluţia în timp a hemoglobinei glicozilate la pacienţii aflaţi pe tratament insulinic intensificat vs convenţional*

În ultimii ani s-a putut stabili că relaţia dintre Hb glicozilată şi echilibrul metabolic se regăseşte şi în frecvenţa crescută a complicaţiilor cronice, întrucât acestea din urmă au la bază procesul de glicozilare a proteinelor structurale. Determinarea Hb A1 a devenit obligatorie pentru urmărirea gradului de echilibru metabolic şi urmărirea sensului de evoluţie al acestuia sub un tratament specific. Studiul DCCT, care a confirmat afirmaţia făcută de Jean Pirart privind relaţia pozitivă între gradul de control metabolic şi frecvenţa complicaţiilor cronice, a demonstrat în acelaşi timp că cel mai bun indicator pentru urmărire în timp a echilibrului metabolic este hemoglobina glicozilată. În fig. 6.4. se observă diferenţa netă între valoarea hemoglobinei glicozilate la pacienţii diabetici supuşi unui tratament intensificat cu insulină faţă de cei rămaşi sub un tratament insulinic convenţional.

Determinarea Hb glicozilate a fost ocazional folosită pentru încadrarea corespunzătoare a cazurilor prezentând "toleranţă alterată la glucoză" care, după cum arătam, pot evolua uneori către diabet, iar alteori către normalizare. O valoare crescută a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) reprezintă un argument important pentru evoluţia către diabet.

Scanned with OKEN Scanner

O metodă simplă de diagnosticare a diabetului zaharat în fazele lui precoce constă în determinarea periodică a glicemiei à jeun. O evoluţie progresivă a acestora de la valori normale sau chiar sub normale, către valori situate la limita superioară a normalului (între 100-110 mg/dl) indică aproape cu certitudine o deteriorare progresivă a toleranţei la glucoză, care va ajunge curând în stadiul de diabet zaharat clinic manifest.

6.6. Recomandări pentru screening-ul diabetului zaharat (290, 318, 485; LP: 193, 201, 211, 218)

Deşi hiperglicemia reprezintă o tulburare relativ tardivă în evoluţia diabetului, datorită accesibilităţii largi a metodelor de determinare a glicemiei, aceasta a rămas investigaţia curentă în depistarea activă a cazurilor asimptomatice sau prezentând manifestări clinice necaracteristice.

Screening-ul diabetului zaharat trebuie efectuat sistematic de către medicul de medicină generală, fie la întreaga populaţie adultă, fie la grupele de persoane care prezintă un risc crescut pentru diabet. În toate aceste cazuri se vizează descoperirea persoanelor cu DZ de tip 2. Toate încercările de a depista *activ* DZ de tip 1 pe baza determinării glicemiei, au eşuat datorită procentului mic a acestei forme de boală şi a perioadei sale prediagnostice scurte. Întocmirea unui algoritm costisitor, care să fie aplicat în cazuri bine definite (ereditate diabetică bogată, haplotipuri HLA identice între fraţi, dintre care unul cu şi celălalt fără diabet) trebuie să recurgă la determinarea periodică a anticorpilor antiinsulari serici, sau a răspunsului insulinemic la o încărcare i.v. cu glucoză. Costul mare al acestor investigaţii limitează mult aplicarea lor în practică.

Spre deosebire de DZ de tip 1, DZ de tip 2 îndeplineşte toate condiţiile care să justifice depistarea sa activă: frecvenţă mare în populaţie; existenţa unei faze preclinice lungi; identificarea uşoară a persoanelor având un risc crescut pentru diabet. Simplitatea metodelor de screening impune efectuarea lor regulată, şi pe scară largă.

Grupele de persoane cu *risc crescut* pentru DZ de tip 2 sunt următoarele:

1. Istoric familial de diabet (de exemplu, părinţi, fraţi sau copii cu diabet; cu cât este mai frecventă ereditatea în arborele genealogic al unei persoane, cu atât riscul diabetic al acesteia este mai mare);
2. Excesul ponderal (BMI > 27 la bărbaţi şi > 28 la femei), mai ales când este de "tip abdominal" şi când datează de mai mulţi ani;
3. Vârsta mai mare de 50 de ani;
4. Prezenţa sedentarismului;

Scanned with OKEN Scanner

5. Existenţa unor valori glicemice crescute, găsite accidental la examinări anterioare;
6. Macrosomia fetală în antecedentele unei femei;
7. Prezenţa hipertensiunii arteriale (≥ 140/90 mmHg);
8. Prezenţa unei dislipidemii (HDL - colesterol ≤ 35 mg/dl sau 0,90 mMol/l, sau a unor trigliceride ≥ 150 mg/dl, ori 1,6 mMol/l).

Un program de screening trebuie să includă următoarele grupe de persoane: cele aflate la risc pentru diabet şi menţionate mai sus; femeile însărcinate între săptămânile 24-28 de sarcină; persoanele identificate, prin interviu sau pe bază de chestionar, ca având semne sugestive de diabet sau de complicaţii ale sale.

Metoda de ales pentru screening este glicemia à jeun (adică după un post de cel puţin 8 ore). O glucoză plasmatică ≥ 115 mg/dl indică nevoia efectuării unui test oral de încărcare cu 75 g glucoză.

O altă metodă de screening se bazează pe determinarea glicemiei în orice moment al zilei ("la întâmplare"). O glicemie ≥ 160 mg/dl este considerată suspectă, necesitând efectuarea unei hiperglicemii provocate clasice.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 7

INVESTIGAREA TULBURĂRILOR METABOLICE

7.1. Introducere (LP: 48, 49, 87, 129)

Deşi glucoza sanguină ocupă un rol central în diagnosticul diabetului, alţi metaboliţi aparţinând glucidelor, lipidelor sau proteinelor pot fi modificaţi în cursul acestei boli.

Întrucât tulburările metabolice specifice diabetului sunt secundare modificărilor în secreţia insulinei sau a hormonilor de contrareglare, dozarea acestora face parte din investigaţiile obligatorii pentru elucidarea factorilor etiopatogenetici prezenţi.

Informaţii etiopatogenetice indirecte pentru DZ de tip 2 pot fi furnizate de determinarea numărului receptorilor insulinici, a captării şi utilizării periferice a glucozei, a debitului hepatic de glucoză. Acestea însă sunt laborioase, şi în prezent sunt utilizate numai în scop de cercetare.

Tot în scop de cercetare sunt utilizate investigaţiile ce vizează detectarea unor defecte genetice în transcrierea unor molecule proteice importante din punct de vedere funcţional incluzând: insulina, pro-insulina, receptorul insulinic, tirozinkinaza receptorului insulinic, transportorii de glucoză, canalele ionice şi numeroase enzime din ciclul de metabolizare al glucozei, ca de exemplu glucokinaza şi glicogensintetaza.

7.2. Glicemia à jeun (LP: 48, 49, 129)

Metodele de dozare ale glucozei sanguine

Glicemia poate fi determinată prin trei tipuri de metode:

- metode *reductometrice*, bazate pe determinarea corpilor reducători din sânge, care sunt, pe lângă glucoză, şi alte tipuri de glucide. Valorile obţinute pot fi cu 30% mai mari decât cele enzimatice;
- metodele *furfuralice* (cea mai cunoscută fiind cea cu ortotoluidină), deşi nespecifice (dozează şi alte glucide din sânge), dau totuşi rezultate apropiate de metodele enzimatice, având o reproductibilitate bună. Sunt

Scanned with OKEN Scanner

cele mai răspândite în prezent în ţara noastră. Valorile normale sunt între 60 şi 100 mg/dl, cu 5-10 mg/dl mai mari ca cele pentru glucozo-oxidază. Valorile pot fi crescute când fructoza şi galactoza din sânge se află în concentraţii mari, aşa cum se întâmplă în unele hipoglicemii;

- metodele *enzimatice* (cu hexokinază sau cu glucozo-oxidază) sunt specifice pentru glucoză. Cea cu glucozo-oxidază foloseşte transformarea glucozei în gluconat, în prezenţa enzimei şi a oxigenului molecular, cu formare de apă oxigenată. Intensitatea reacţiei poate fi modificată prin măsurarea directă a oxigenului consumat (analizorul Beckman) ori prin peroxidul de hidrogen format (analizorul Yellow-Spring), ori prin metodele utilizând un cromogen.

Proba de dozare

Determinarea glicemiei în plasmă dă o valoare cu cca. 15% (nu cu 15 mg/dl) mai mare decât în sângele integral. Diferenţa se datoreşte faptului că aproximativ 40% din volumul sângelui este ocupat de hematii (egal cu valoarea hematocritului). Cum cca. 35% din hematii sunt ocupate de hemoglobină, în care glucoza nu este distribuită, reiese că aceasta este exclusă din 15% dintr-o probă în care hematocritul este de 43% (0,35X0,43=15%). Cu alte cuvinte, numai 85% din volumul folosit pentru determinare conţine glucoză, în timp ce valoarea obţinută este raportată la întregul volum.

Sângele arterial are o concentraţie de glucoză mai mare decât sângele venos sau capilar. Valoarea mai mică a glucozei în sângele venos se datoreşte faptului că în ţesuturi, o parte este consumată. Sângele recoltat din deget sau din lobul urechii reprezintă un amestec de sânge arterial şi venos. Când degetul este încălzit, datorită vasodilataţiei, contribuţia sângelui arterial creşte. În stare de post, ţesuturile periferice (cu excepţia creierului şi hematiilor) nu consumă glucoză; ca urmare, există o mică diferenţă între concentraţia de glucoză din sângele arterial şi din cel venos. După o încărcare cu glucoză însă, diferenţa arterio-venoasă a glucozei poate atinge 40 mg/dl, cu valoare mai mare în sângele arterial.

Momentul recoltării

Glicemia à jeun trebuie recoltată după minimum 8 ore de post, preferabil după 14 ore de post. În prezent există tendinţa de a acorda o importanţă mai mare glicemiei à jeun, mai ales când ea este urmărită pe percursul mai multor ani. Dacă, de exemplu, glicemia à jeun a crescut constant în timp, de la 80 la 90, la 100 şi apoi la 110 mg/dl, această dinamică indică aproape cu certitudine evoluţia către diabetul zaharat clinic manifest.

Scanned with OKEN Scanner

Interpretarea valorii glicemice

În condiţii obişnuite, glicemiile nu depăşesc la persoanele tinere 100 mg/dl (ajung însă postprandial la vârstnici până la 180 mg/dl) şi nu scad spontan sub 50 mg/dl.

Valoarea glicemiei, recoltată după un post de 12-14 ore, prezintă cea mai mică variaţie interindividuală. Creşterile "fiziologice" legate de vârstă devin semnificative numai după 60 de ani.

Valorile glicemiei determinate prin metoda cu glucozo-oxidază, trebuie intrepretate în acest fel:

- valori normale la o glicemie à jeun > 60 mg/dl şi sub 110 mg/dl;
- valori anormale (scăzute sau crescute), când glicemia à jeun este < 50 mg/dl sau mai mare de 110 mg/dl;
- o valoare glicemică à jeun constant > 110 mg/dl, chiar când este < 120 mg/dl, poate susţine diagnosticul de DZ clinic manifest. Totuşi, în această situaţie este necesară efectuarea hiperglicemiei provocate oral.

Autocontrolul glicemiilor

În prezent există numeroase sisteme de determinare a glicemiei la domiciliu, utilizate în marea lor majoritate de pacienţii diabetici pentru a-şi orienta tratamentul în funcţie de valorile obţinute. Metodele de citire automată pe reflexometre sunt mai precise decât cele citite de pacient cu ochiul liber pe o scală de culoare. Cu timpul însă, performanţele de citire ale pacienţilor pot fi impresionante. Marele merit al testelor se dovedeşte atunci când dorim a diferenţia o hipoglicemie de o hiperglicemie, în prezenţa unor semne clinice neconcludente.

Alte glucide sanguine

Dintre hexoze, *fructoza* şi *galactoza* pot produce uneori hipoglicemii la pacienţii cu tulburări metabolice. Diagnosticul întâmpină dificultăţi datorită interferenţei acestor zaharuri în dozarea precisă a glicemiei, atunci când nu se utilizează tehnicile enzimatice.

Fructoza poate fi determinată folosind enzima specifică fructo-kinaza, sau alte metode mai laborioase.

Fructoza nu apare în sânge decât după o ingestie crescută a unor cantităţi mari. Fructozemia şi fructozuria apare în intoleranţa ereditară la fructoză sau în deficienţa de fructoză-1,6-difosfatază. Ele se asociază cu hepatomegalie şi hipoglicemii.

Testul de toleranţă la fructoză foloseşte calea i.v., întrucât administrată oral, ea produce la bolnavii cu intoleranţă ereditară la fructoză simptome gastro-intestinale marcate. După recoltarea a două probe bazale se administrează i.v. 0,25 g/Kg corp fructoză dintr-o soluţie 20% introdusă în

Scanned with OKEN Scanner

interval de 2 min. Se recoltează probe la 10, 20, 30, 45, 60, 75 şi 90 min., dozându-se glucoza, fructoza, insulina, lactatul şi fosfatul anorganic. În mod normal după o creştere iniţială rapidă a fructozemiei, valorile revin rapid la normal. O creştere uşoară însă a glicemiei este obişnuită. Dimpotrivă, la bolnavii cu intoleranţă ereditară la fructoză se înregistrează o scădere marcată a glicemiei, astfel că după 40 min. simptomele de hipoglicemie sunt evidente. Insulinemia plasmatică scade sub nivelele detectabile, fosforul anorganic scade cu 50% sau mai mult, în timp ce lactatul plasmatic creşte.

La bolnavii cu fructozurie benignă se înregistrează o întârziere în scăderea fructozemiei, fără însă a fi influenţate insulinemia, glicemia, fosfatemia sau lactatemia.

La pacienţii cu deficienţă de fructoză-1,6-difosfatază, testul poate induce o acidemie lactatică marcată şi o hipoglicemie profundă, fiind contraindicat.

Galactoza poate fi şi ea determinată în sânge folosind galactozo-dehidrogenaza ori galactozo-oxidaza. Galactoza nu apare în sânge sau urină în cantităţi semnificative decât după o ingestie importantă şi nefiziologică. Apariţia ei în urină se întâlneşte în afecţiunile hepatice severe ori în galactozemie (erori de metabolism date de deficienţe în galactozidază). Testul de toleranţă oral sau i.v. la galactoză sunt periculoase şi deci contraindicate. În anexa 2 redăm tabelul cu unităţile internaţionale pentru valorile biochimice uzuale, precum şi unele nomograme necesare calculării unor parametri utili pentru diagnostic.

7.3. Testul oral de toleranţă la glucoză (114, 236, 305, 322, 329, 422; LP: 16, 49, 129)

Testul oral de toleranţă la glucoză sau hiperglicemia provocată orală este unul din testele cele mai frecvent utilizate în practica medicală şi cel mai bine codificat, de explorare a metabolismului glucidic. Valoarea sa pentru diagnosticarea etapelor subclinice ale intoleranţei la glucoză este bine dovedită. Pentru diagnosticul hipoglicemiilor, testul prezintă o valoare mai mică, dar încă suficientă pentru utilizarea sa curentă.

Există mai multe variante ale testului, atât în ceea ce priveşte cantitatea de glucoză folosită, cât şi frecvenţa determinărilor (la 30 sau la 60 minute) sau perioada de urmărire (între 2 şi 6 ore).

- *Cantitatea de glucoză*: în prezent, conform recomandărilor OMS, se folosesc 75 g glucoză pulvis, dizolvată în 250-300 ml apă, eventual aromatizată. La copii se utilizează o doză de 1,75 g/Kg corp nedepăşind însă 75 g.

Scanned with OKEN Scanner

În trecut au mai fost folosite şi alte modalităţi de încărcare: încărcarea dublă (tip Duncan) de 2 ori câte 50 g, la interval de 30 min.; încărcarea unică cu 100 g (dificil de ingerat în 10-15 min., fiind urmată uneori de greţuri şi chiar vărsături); în fine, o doză unică de 50 g. Ultima alternativă se bazează pe constatarea că la individul normal, răspunsul hiperglicemic este aproximativ egal după 50 g, 75 g sau 100 g glucoză. Acest lucru se datoreşte răspunsului insulinemic postprandial mai mare la cantităţile de glucoză mai mari. Totuşi, mulţi pacienţi cu intoleranţă la glucoză prezintă valori patologice numai după 100 g, nu şi după 50 g. Faptul se datoreşte sensibilităţii mai mici a celulelor B pancreatice la glucoză şi răspunsului insulinemic mai mic şi mai întârziat la diabetici.

- *Frecvenţa determinărilor*: criteriile OMS de încadrare a unui bolnav se referă la analiza valorilor la timpul zero şi la 2 h (eventual şi la 1 h). În multe centre se mai utilizează încă prelevarea sângelui din jumătate în jumătate de oră.
- *Durata testului*: pentru diagnosticul de diabet, durata de 2 ore este suficientă, fiind în acelaşi timp aplicabilă pe scară largă în scop de depistare activă a bolii. Pentru diagnosticul hipoglicemiei reactive însă, se recomandă un test oral de toleranţă la glucoză prelungit, la 3, 4 sau 5 ore. El va fi descris separat.

Există numeroşi factori care pot influenţa în mod semnificativ valoarea hiperglicemiei provocate orale. Dintre aceştia menţionăm:

- *Dieta*: în absenţa unui aport glucidic adecvat, valorile glicemice în cursul testului pot prezenta cifre anormale. Astfel, o carenţă glucidică în zilele ce preced determinarea, induc valori crescute ("diabetul de foame"). Deşi cantitatea de glucide necesară evitării alterării toleranţei la glucoză prin înfometare este de cca. 100 g per zi, se recomandă ca, în cele trei zile ce preced testul, aportul glucidic să fie de 200-300 g/zi.
- *Efortul fizic*: inactivitatea fizică poate scădea toleranţa la glucoză. Problema este importantă la vârstnici. Acelaşi efect îl are statul prelungit în pat.
- *Bolile cronice*: se însoţesc adeseori de valori crescute ale glicemiilor în cursul testului. Frecvenţa acestora este mai mare în afecţiunile hepatice, şi se datorează numai în parte dietelor carenţate şi inactivităţii fizice.
- *Medicaţia*: numeroase droguri au o influenţă marcată asupra valorilor glicemice, pe care de cele mai multe ori le cresc (tabelul 7.1.). Dintre cele mai frecvente medicamente utilizate, cu efect hiperglicemiant, menţionăm: diureticele (în special tiazidicele), datorită depleţiei potasice; glucocorticosteroizii (prin acţiunea lor antiinsulinică); estrogenii de

Scanned with OKEN Scanner

sinteză; difenilhidantoina (printr-un efect de inhibiţie a celulelor β-pancreatice).
Ingestia cronică de salicilaţi şi de inhibitori ai monoaminooxidazei (în special derivaţii de hidrazină) se însoţesc uneori de hipoglicemie.
Pentru multe din medicamentele menţionate (în special pentru corticosteroizi, estrogeni de sinteză şi salicilaţi), tulburarea toleranţei la glucoză este de durată, normalizarea înregistrându-se după săptămâni sau chiar luni de la întreruperea lor.

Tabelul 7.1. *Medicamentele şi agenţii chimici cunoscuţi a afecta toleranţa la glucoză*

- Diureticele şi agenţii antihipertensivi
  - Clortalidona
  - Clonidina
  - Diazoxidul
  - Furosemidul
  - Tiazidicele
- Agenţi activi hormonali
  - Corticotropina
  - Dextrotiroxina
  - Glucagonul
  - Glucocorticosteroizii
  - Contraceptivele orale
  - Somatotropinul
  - Hormonii tiroidieni
- Agenţii psihoactivi
  - Clorpotinexul
  - Haloperidolul
  - Carbonatul de litiu
  - Fenotiazinicele
  - Antidepresivele triciclice
- Catecolaminele şi alţi agenţi activi neurologic
  - Adrenalina
  - Izoproterenolul
  - Levodopa
  - Noradrenalina
  - Fenitoinul
- Agenţii analgezici, antipiretici şi antiinflamatori
- Agenţii neoplastici
  - Aloxanul
  - L-asparaginaza
  - Streptozotocinul
- Diferite
  - Izoniazida
  - Acidul nicotinic

- *Vârsta*: influenţează profund valorile testului. Glicemia à jeun creşte cu cca. 1 mg/ dl/ decadă de vârstă, creştere relativ nesemnificativă. Dimpotrivă, după încărcarea cu glucoză, creşterea glicemică la 1 h sporeşte per decadă de vârstă cu cca. 10 mg/dl (între 4 şi 14 mg/dl); valoarea la două ore creşte cu cca. 50 mg/dl (între 1 şi 11 mg/dl).
Distribuţia concentraţiei glucozei după o încărcare orală pare a fi unimodală. Aceasta susţine ideea că printre vârstnici nu există două populaţii separate de persoane, una normală şi alta diabetică. Cauza

Scanned with OKEN Scanner

deteriorării cu vârsta a toleranţei la glucoză este complexă. Dintre factorii implicaţi menţionăm: dietele carenţate, hipoactivitatea fizică, scăderea masei active (în special musculare) care stochează o parte din glucide, alterarea secreţiei de insulină, creşterea concentraţiei antagoniştilor insulinici. Seltzer arată, de exemplu, că la vârstnicii cu diete carenţate şi activitate fizică scăzută, testul oral dă valori patologice în 53% din cazuri; în condiţii de dietă carenţată, dar cu creşterea activităţii fizice, procentul scade la 33%; în fine, când atât dieta, cât şi activitatea fizică sunt "optimizate", testul rămâne anormal în numai 17% din cazuri.

- *Sarcina*: în sarcină, homeostazia glicemică este modificată de doi factori cu acţiune opusă. O tendinţă la hiperglicemie se înregistrează în cursul unei încărcări orale cu glucoză, datorită antagonismului insulinic exercitat de hormonii placentari (lactogenul placentar şi somatomamotropina corionică). O tendinţă la hipoglicemie, se înregistrează datorită creşterii cerinţelor de glucoză pentru dezvoltarea fătului. Valorile "normale" ale glicemiilor la femeile însărcinate, în sângele venos vor fi: à jeun, sub 90 mg/dl; la 1 h, sub 170 mg/dl; la 2 h, sub 145 mg/dl; la 3 h, sub 125 mg/dl.

Variabilitatea testului oral de toleranţă la glucoză

În mod obişnuit, creşterile glicemice maximale în cursul testului se înregistrează între 30 şi 60 min. (ceva mai târziu la diabetici), scăzând apoi către valoarea de pornire sau puţin sub ea. Dacă determinările se prelungesc peste 2 h, la determinările frecvente (de exemplu, din 10 în 10 min.), curbele "normale" sunt variabile. Ele fac parte din oscilaţiile de mica amplitudine ce apar postprandial (fig.7.1). După cum se observă, atât valorile la 1 h, cât şi la 2 h sunt diferite în cazuri diferite. În plus, valorile maxime par a se situa în apropiere de 45 min.

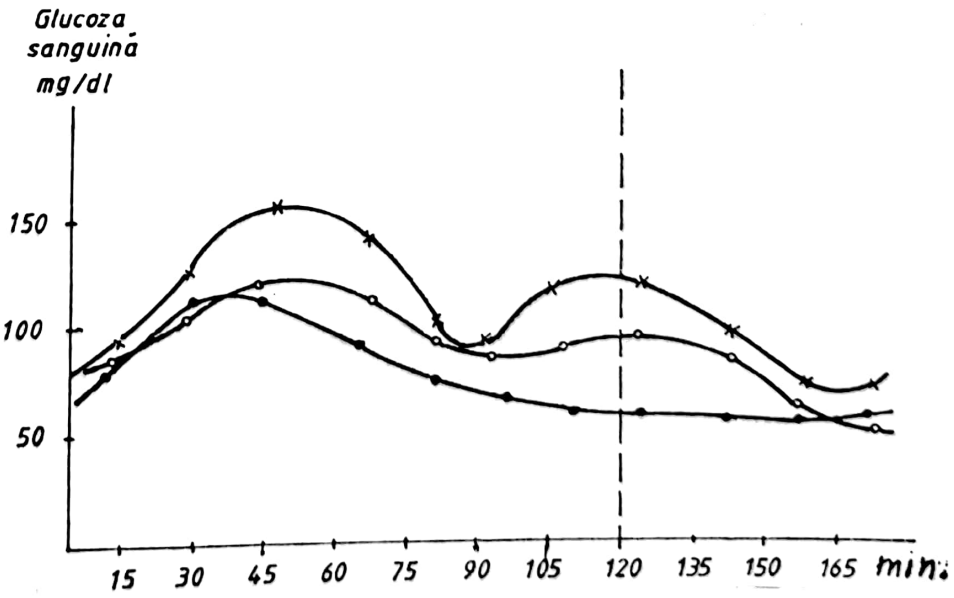


Fig.7.1. *Variante de normal ale testului oral de încărcare la glucoză*

Scanned with OKEN Scanner

Stabilizarea glicemiilor nu se înregistrează înainte de 3-4 ore.

Oscilaţiile glicemice din decursul hiperglicemiei provocate se datoresc în principal următorilor doi factori: în primul rând secreţiei intermitente a insulinei, datorate unui pacmaker existent in celula β-pancreatică şi care explică oscilaţiile glicemice înregistrate paralel (fig. 7.2); în al doilea rând, ritmului de absorbţie al glucozei, mai rapid în prima fază (când concentraţia ei intestinală este mare) şi mai lent apoi. Rezultă, în final, o scădere la fel de fluctuantă a glicemiei însoţită de o scădere la fel de fluctuantă a insulinemiei. Deşi fluctuaţiile glicemice şi insulinemice diferă de la persoană la persoană, valorile înregistrate pe parcursul testului nu depăşesc anumite limite (160 mg/dl pentru glucoză, 75 µU/ml pentru insulină), având o tendinţă de stabilizare în 3-4 ore.

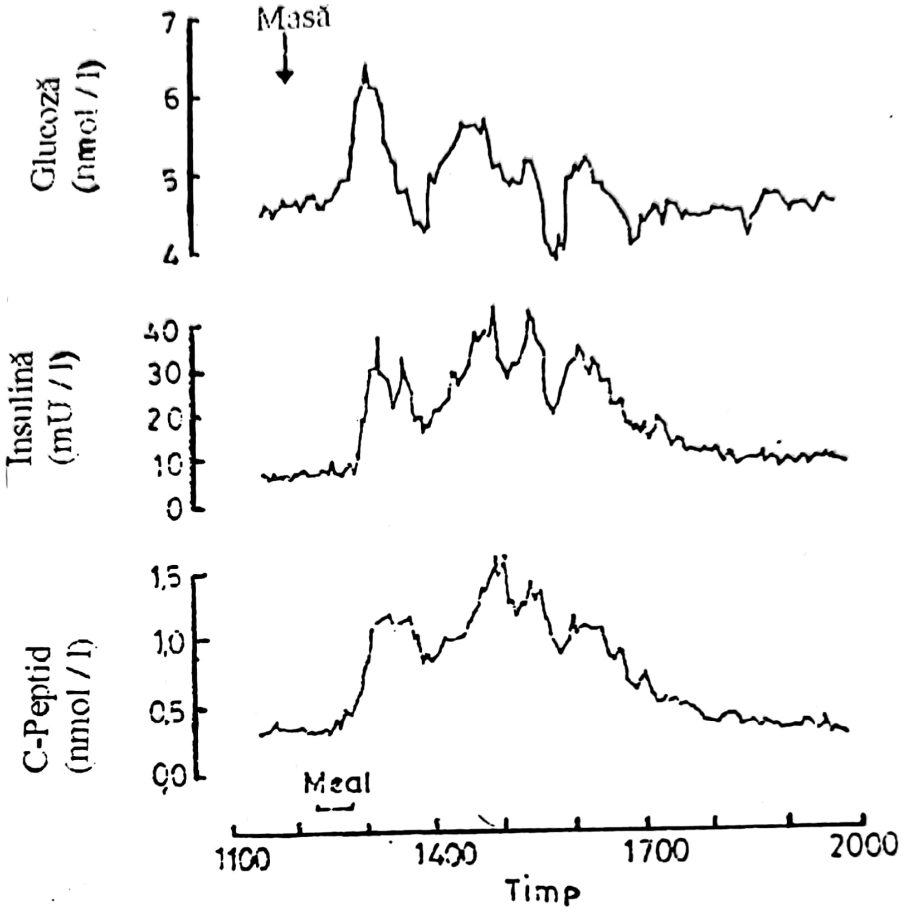


Fig. 7.2 *Oscilaţiile posprandiale ale insulinei plamatice ale peptidului C şi ale glucozei sanguine*

Reproductibilitatea testului hiperglicemiei provocate

Reproductibilitatea testului de toleranţă la glucoză la 48 de ore interval, evidenţiază o variabilitate marcată. Atât valoarea à jeun (într-o măsură mai mică), cât şi valorile înregistrate la 1 h şi 2 h prezintă o diferenţă care oscilează între 10% şi 30% faţă de primul test. Variabilitatea este mai mare la persoanele cu alterarea toleranţei la glucoză.

Există o variabilitate diurnă a valorilor glicemice, care sunt mai mari la un test efectuat după amiază faţă de cel efectuat în cursul dimineţii.

Scanned with OKEN Scanner

Diferenţa a fost explicată prin ritmul diferit de secreţie al hormonilor de contrareglare în raport cu secreţia de insulină.

Interpretarea testului oral de toleranţă la glucoză

Testul se efectuează numai la persoanele la care glicemia à jeun este sub 130 mg/dl dar peste 110 mg/dl.

Capacitatea unui individ de a răspunde normal la o încărcare glucidică depinde în primul rând de posibilitatea celulelor B-pancreatice de a produce şi a elibera insulina proporţional cu creşterea glicemică indusă.

În al doilea rând, depinde de sensibilitatea ţesuturilor periferice (în special a celulelor hepatice, musculare şi adipoase) la acţiunea insulinei.

Încadrarea unui adult într-o anumită categorie de toleranţă glucidică în raport cu valorile glicemice à jeun şi la 2 h de la ingestia a 75 g glucoză propuse OMS, sunt redate schematic în fig. 7.3.

Există trei posibilităţi:

- Valorile *normale* ale glicemiei: sub 120 mg/dl atât à jeun, cât şi la 2 h;
- Valori de tip *diabet clinic manifest*: glicemia à jeun peste 120 mg/dl şi/sau glicemie la 2 h peste 180 mg/dl;

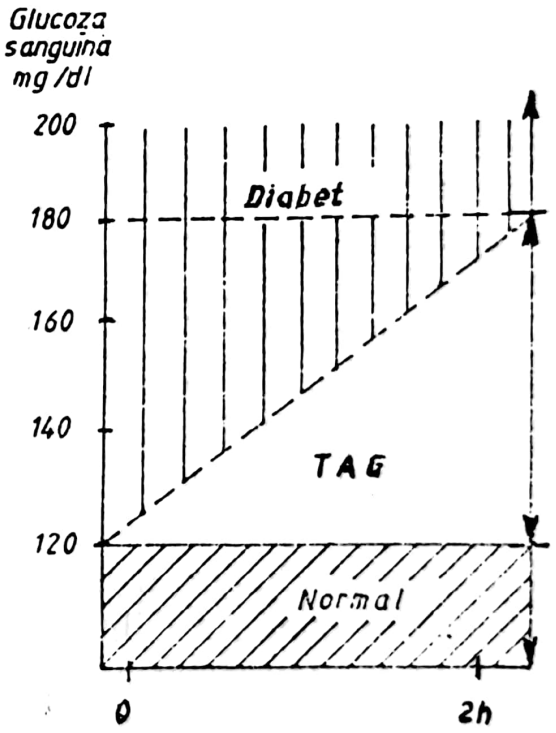


Fig. 7.3. *Valorile de definire ale toleranţei alterate la glucoză şi ale diabetului conform recomandărilor OMS*

O glicemie à jeun sub 120 mg/dl, dar cu o valoare a glicemiei la 2 h între 120 şi 180 mg/dl, defineşte categoria denumită "toleranţă alterată la glucoză" (IGT-Impaired Glucose Tolerance). Ea se suprapune în mare parte cu vechiul termen de "diabet chimic". Acest termen sugera mai bine caracterul evolutiv al intoleranţei la glucoză, chiar dacă nu totdeauna un diabet chimic evoluează către diabet clinic manifest. Într-un studiu efectuat de noi, din 507 cazuri de diabet chimic reîncadrate conform criteriilor OMS în categoria IGT, după o perioadă de urmărire în medie de 5,2 ani, în aproximativ o treime din cazuri intoleranţa glicemică s-a agravat, trecând deja în categoria diabetului clinic manifest. Această grupă de bolnavi s-a recrutat în special din cazurile care nu au respectat indicaţiile terapeutice de ordin dietetic, aşa cum rezultă din faptul că nu au scăzut în greutate. Dimpotrivă, în cele o treime din cazuri, în care valorile glicemice la cel de al doilea test s-au normalizat, în majoritate au făcut parte din cei

care au respectat indicaţiile terapeutice. Aceste date sugerează că în formele minore de intoleranţă la glucoză, tulburările pot fi reversibile prin măsuri de ordin dietetic şi prin creşterea gradului de activitate fizică.

7.4. Testul oral de toleranţă la glucoză prelungit (114, 305)

Pentru urmărirea ripostei pancreatice şi pentru diagnosticul de hipoglicemie se foloseşte, de regulă, testul oral de toleranţă la glucoză prelungit timp de 3, 4 sau 5 ore. Într-adevăr, analizând un număr mare de teste de toleranţă la glucoză administrată oral, se constată o valoare minimă a glicemiei plasată la 180 min. în mai mult de jumătate din cazuri, foarte puţine prezentând scăderea maximă la 300 min.

Deşi limita superioară a glicemiilor care definesc diagnosticul de diabet sau IGT sunt standardizate şi respectate (chiar dacă nu totdeauna considerate ca potrivite), valorile minime "fiziologice" înregistrate în cursul acestui test nu au fost încă definite. Pentru acest motiv, mulţi autori consideră hiperglicemia provocată orală ca fiind un test cu valoare limitată în diagnosticul hipoglicemiei. Această limitare mai decurge şi din faptul că stimularea cu 100 g glucoză este nefiziologică, depăşind cantităţile de glucide existente într-un prânz obişnuit. Mai mult, rareori se poate înregistra un aport de glucide simple depăşind 30-40 g/masă, fapt care explică neconcordanţa dintre valoarea minimă glicemică înregistrată postprandial, comparativ cu cea înregistrată în cursul testului oral de toleranţă la glucoză.

O curbă "plată" a hiperglicemiei provocate se defineşte prin valoarea maximă glicemică înregistrată < 130 mg/dl (după unii < 140 mg/dl). Nu sunt puţine cazurile în care nici una din valorile glicemice din cursul testului de încărcare nu depăşesc 100 mg/dl. Curbele plate au fost considerate ca exprimând un hiperinsulinism, care în perspectivă ar putea duce la un diabet zaharat de tip 2. În fapt, o valoare glicemică mică indică o funcţie β-celulară normală şi o bună sensibilitate periferică la insulină.

Dacă investigarea este efectuată pentru diagnosticarea unei presupuse hipoglicemii organice, bolnavul va fi supravegheat continuu, notându-se semnele şi simptomele care survin, precum şi momentul instalării lor. Dacă semnele clinice caracteristice neuroglicopeniei sunt marcate sau în iminenţa pierderii stării de conştienţă, se va efectua ultima prelevare de sânge, după care testul va fi întrerupt.

În practică, la un pacient supus testului pentru confirmarea sau excluderea diagnosticului de hipoglicemie funcţională sugerată pe baza simptomelor clinice, interpretarea valorilor acestui test se va face în felul următor:

Scanned with OKEN Scanner

- diagnosticul poate fi susţinut atunci când valoarea glicemică scade sub 40 mg/dl şi se însoţeşte de apariţia semnelor clinice de neuroglicopenie. O creştere concomitentă a cortizonului plasmatic peste 275 µMol/l şi a STH peste 10 µg/l constituie un argument suplimentar (deşi nu absolut) util;
- diagnosticul de hipoglicemie devine îndoielnic atunci când o valoare glicemică sub 40 mg/dl nu se însoţeşte de semne clinice de neuroglicopenie. Dacă valoarea este înregistrată accidental, în cursul unei probe efectuate la persoane aparent sănătoase, ea nu justifică includerea persoanei în categoria pacienţilor cu "hipoglicemie asimptomatică"- aşa cum suntem îndreptăţiţi să includem un pacient cu intoleranţă la glucoză, când valorile glicemice sunt crescute, fără manifestări clinice caracteristice;
- diagnosticul poate fi exclus când semnele clinice sugestive de neuroglicopenie nu se însoţesc de o scădere a glicemiei sub 50 mg/dl;
- hipoglicemia (glicemie sub 40 mg/dl) apărută în cursul testului şi însoţită de simptomele clinice de neuroglicopenie, se poate întâlni şi în hipoglicemiile organice (insulinom sau endocrinopatii), mai ales dacă în cursul probei se instalează pierderea stării de conştienţă;
- o curbă plată a hiperglicemiei provocată oral, fără a atinge valorile minime de 40-50 mg/dl, nu constituie un argument pentru diagnosticul de hipoglicemie funcţională, acest aspect fiind întâlnit cel mai adesea la persoanele sănătoase;
- trebuie ţinut seama de variabilitatea mare a valorilor glicemice la repetarea acestui test, variabilitate care poate ţine de condiţii diferite (în special de ordin alimentar sau de grad de activitate fizică), dar şi de factori endogeni greu de controlat (stare psihică, răspunsul hormonilor de contrareglare etc.);
- mai informativă decât un test oral prelungit de toleranţă la glucoză, este obţinerea în cursul zilei a unei valori glicemice sub 40 mg/dl pe o probă recoltată în prezenţa simptomelor caracteristice de neuroglicopenie.

7.5. Testul prânzului standard (LP: 48, 49, 129)

Urmărirea răspunsului glicemic şi insulinemic după ingestia unui prânz standard a fost considerat ca o metodă diagnostică mai potrivită pentru identificarea cazurilor cu hipoglicemie reactivă, datorită caracterului său "fiziologic".

Din păcate, până în prezent nu există un consens sau o standardizare a compoziţiei prânzului de testare şi nici a timpilor de recoltare a probelor

Scanned with OKEN Scanner

pentru determinarea glicemiei şi insulinemiei. Cei mai mulţi autori consideră că acest test trebuie să conţină aproximativ o treime din raţia calorică zilnică (pentru un adult cu activitate fizică uşoară, cca. 750 Kcal), alcătuită în aşa fel încât să cuprindă 50% glucide complexe, 30% grăsimi şi 20% proteine.

În Clinica de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice din Bucureşti, testul la masă este folosit atât pentru evaluarea răspunsului hiperglicemic şi insulinemic al bolnavilor cu diabet zaharat de tip 2, cât şi al urmăririi scăderilor glicemice postprandiale. Prânzul standard este alcătuit din:

50 g pâine
1 măr de 150 g sau 2 roşii mari (200 g)
1 ou fiert
250 ml lapte sau iaurt.

Acest prânz conţine cca. 500 Kcal.

La bolnavii diabetici, interpretarea testului (glicemie şi insulinemie à jeun, apoi la o oră şi la două ore de la terminarea consumării alimentelor) este următoarea:

- bolnavul este considerat ca bine echilibrat, dacă glicemia postprandială nu depăşeşte 150 mg/dl;
- un echilibru "mediocru", când glicemia postprandială se înscrie între 150-200 mg/dl;
- un echilibru "prost", când glicemia postprandială depăşeşte 200 mg/dl.

În raport cu valorile obţinute, se ajustează tratamentul oral (creşterea dozei de biguanide sau sulfamide) sau se trece la tratamentul insulinic. Acesta din urmă trebuie avut în vedere ori de câte ori o creştere glicemică mare în cursul testului se asociază cu un răspuns insulinemic mic.

La bolnavii suspecţi de hipoglicemii funcţionale, testul prânzului standard trebuie prelungit, recoltările pentru glicemie şi insulinemie făcându-se din oră în oră, timp de 3, 4 sau chiar 5 ore. Sunt luate în consideraţie valorile glicemice care scad sub 50 mg/dl şi valorile insulinemice care depăşesc 80-100 μU/ml. Din păcate, valoarea insulinemiei înregistrată postprandial este destul de variabilă şi nu totdeauna concordantă cu valoarea glicemică. Alături de insulinemiile postprandiale crescute (care depăşesc de 5 ori valoarea bazală) la bolnavii cu glicemii scăzute, acestea din urmă se pot întâlni uneori şi în cazurile în care răspunsul insulinemic este mic (de exemplu, numai de 3 ori sau chiar numai de 2 ori valoarea bazală). Devine evident că răspunsul insulinemic este numai unul din elementele care determină evoluţia valorilor glicemice postprandiale, alături de hormonii de contrareglare, mult mai dificil de determinat în practica curentă.

Scanned with OKEN Scanner

Unul din dezavantajele majore ale prânzului standard constă în aceea că nu mimează totdeauna compoziţia dietei consumate în mod obişnuit la micul dejun, care este variabilă de la bolnav la bolnav. Mai mult, răspunsul hipoglicemic simptomatic acuzat de pacient apare mai frecvent şi mai puternic după consumul unor anumite alimente, în special a celor bogate în glucide simple. Acest tip de consum, chiar dacă nu este indicat din punct de vedere nutriţional, face parte din realitatea vieţii de zi cu zi, motiv pentru care trebuie luat în consideraţie.

O problemă importantă pentru stabilirea valorii diagnostice a unui prânz standard este variabilitatea de la o zi la alta a răspunsului glicemic şi insulinemic, la un prânz identic.

7.6. Testul i.v. de toleranţă la glucoză (305, 485; LP: 48, 49, 129)

(a) *Bazele teoretice.* Homeostazia glicemică este asigurată prin mecanisme fizico-chimice şi hormonale cu o acţiune *temporală* bine definită. În condiţii obişnuite, glicemia nu depăşeşte 150 mg/dl şi nu scade sub 50 mg/dl. Variaţia diurnă deci se înscrie în limita de 100 mg/dl, indiferent de starea de moment (postprandial sau după o pauză alimentară).

În condiţii patologice, creşterile glicemice postprandiale pot fi prea rapide (de exemplu, după o rezecţie gastrică) sau, dimpotrivă, prea întârziate (de exemplu, în sindromul de malabsorbţie).

Preluarea hepatică a glucozei din circulaţie cu întârziere, ori utilizarea ei scăzută în ţesuturile periferice, stau la baza hiperglicemiei care caracterizează diabetul zaharat. Dimpotrivă, o utilizare crescută a glucozei (ca în hipertiroidism sau în secreţia excesivă de insulină) pot duce la scăderea glucozei sanguine întru- un ritm mai crescut decât cel obişnuit.

Testul i.v. de toleranţă la glucoză a fost folosit atât pentru diagnosticul stadiilor precoce ale *diabetului zaharat,* cât şi al *hipoglicemiei.* Utilitatea sa pentru diagnosticul hipoglicemiei este însă minimă, şi nu justifică folosirea lui curentă. Chiar pentru diagnosticul de alterare a toleranţei la glucoză, informaţiile par că nu depăşesc pe cele ale testului oral de toleranţă la glucoză. Utilitatea lui este evidentă numai în trei situaţii: (1) când absorbţia intestinală a glucozei este crescută (rezecţie gastrică, hipertiroidism), (2) când absorbţia intestinală a glucozei este scăzută (sindrom de malabsorbţie, hipotiroidism), (3) când individul nu poate ingera glucoza pentru efectuarea testului oral.

Sunt autori care consideră că o creştere bruscă a glucozei sanguine la administrarea i.v., care este mai mare şi mai rapidă decât cea înregistrată după administrarea ei orală, chiar dacă este nefiziologică, ar putea evidenţia

Scanned with OKEN Scanner

mai bine un defect în dinamica secretorie β-celulară, caracteristică diabetului zaharat de tip 2.

Limitele testului toleranţei i.v. la glucoză ţine de doi factori: 1. - ocolind calea digestivă de absorbţie a glucozei, testul este într-o oarecare măsură nefiziologic. Se ştie în prezent că stimularea postprandială a secreţiei de insulină şi de glucagon prezintă şi o componentă umorală entero-insulară; 2. - testul este destul de laborios presupunând recoltări glicemice multiple, la intervale precise. În general, este greu acceptat de pacient.

(b) *Tehnică.* Testul i.v. de toleranţă la glucoză (numit uneori şi "viteza de metabolizare a glucozei") are multe variante, care dau însă aceeaşi valoare a constantei K (scăderea glicemiei, în %). Vom indica tehnica cea mai utilizată:

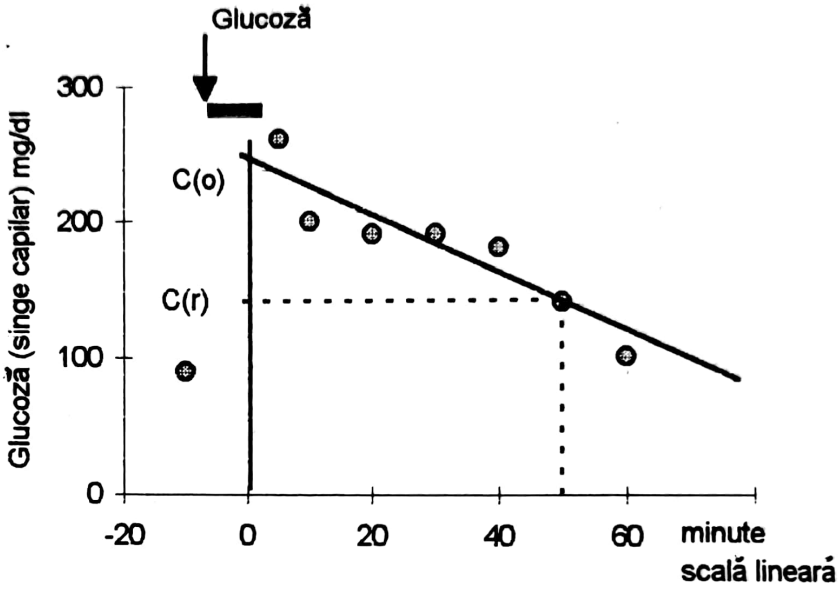


Fig. 7.4. *Metodă grafică de determinare a timpului de înjumătăţire*

- se cateterizează o venă antebranhială cu un ac cu mandren, în vederea prelevării probelor de sânge pentru determinarea glicemiei (eventual şi a insulinemiei, care nu intră totuşi în testul standard).
- în vena antecubitală opusă se introduce rapid (în 1-4 minute) o soluţie concentrată de glucoză (25%, 33% sau 50%) pentru a realiza doza de 0,5 g/kg corp. Unii autori însă, introduc o cantitate standard de 25 g glucoză, indiferent de greutatea indi-vidului.
- după terminarea injectării glucozei se recoltează sânge din vena opusă, la intervale de 10 minute, timp de 60 de minute (în total 6 determinări). Unii autori pornesc cu recoltarea de la 20 minute, efectuând numai 5 determinări.

(c) *Calcul şi interpretare.* Pe baza timpului de înjumătăţire (t ½) al glucozei (de exemplu, timpul în minute necesar scăderii glucozei sanguine de la 300 mg/dl la 150 mg/dl) (fig. 7.4) se calculează, pe hârtie semilogaritmică, scăderea în procente a glucozei sanguine, cunoscută ca indicele sau constanta K.

Scanned with OKEN Scanner

$$K\left(\frac{\%\ \text{scădere glicemică}}{\text{minut}}\right) = \frac{0{,}69}{t_{1/2}} \times 100$$

În fig. 7.5 redăm câteva valori ale constantei K (coeficientul de asimilare a glucozei de către ţesuturi), care exprimă rapiditatea şi mărimea răspunsului insulinemic iniţial la creşterea indusă a glicemiei, precum şi sensibilitatea ţesuturilor periferice la acţiunea insulinei.

În mod normal, coeficientul de utilizare a glucozei (constanta K) se situează între 1,5 şi 3. Valorile între 1,5 şi 1 sunt neconcludente. Tulburarea toleranţei la glucoză se caracterizează printr-un indice subunitar.

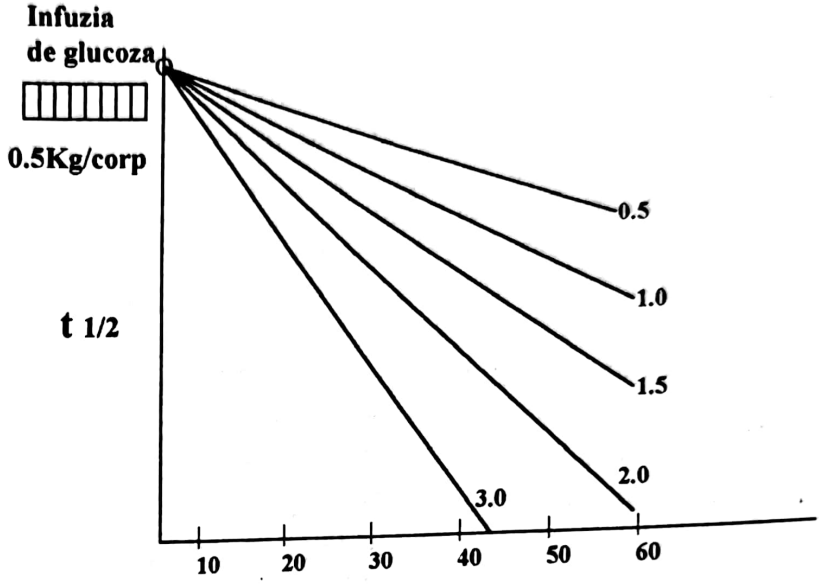


Fig. 7.5. *Reprezentarea grafică a coeficientului de asimilare periferică a glucozei (mg/kg corp)*

Un indice K mai mare de 3 (până la 5) se poate întâlni la persoanele tinere, active; valori deosebit de ridicate (până la 7) au fost raportate în nesidioblastoză.

În hipoglicemiile organice şi funcţionale se aşteaptă, de asemenea, o valoare crescută a constantei K, ceea ce nu se înregistrează decât rareori. De regulă valoarea sa este normală. Răspunsul insulinemic precoce însă, este de regulă mai mic.

Se poate trage concluzia că testul intravenos la glucoză are o valoare extrem de limitată pentru diagnosticul hipoglicemiilor, fiind indicat numai în unele circumstanţe.

7.7. Tehnica modernă a testului i.v. de toleranţă la glucoză (305, 485, 486)

În ultimii ani, testul i.v. de toleranţă la glucoză a suferit modificări importante, încercând să surprindă cele două faze, "precoce" şi "tardivă", ale răspunsului insulinic la stimularea suprafiziologică cu glucoză. Ceea ce contează mai mult aici nu este valoarea glicemică, ci răspunsul insulinic,

Scanned with OKEN Scanner

care trebuie monitorizat la intervale foarte scurte în primele 10 minute ale testului în care se înregistrează "faza precoce".

Întrucât în unele forme de DZ de tip 2 proporţia de pro-insulină faţă de insulină creşte în mod substanţial, diferenţierea acestora prin tehnicile imunologice moderne poate fi deosebit de utilă, dar din păcate inaccesibilă investigaţiilor curente.

În tabelul 7.2 , redăm elementele esenţiale ale testului i.v. la glucoză.

Tabelul 7.2. *Protocolul testului i.v. de toleranţă la glucoză**

- Respectarea a cel puţin 3 zile de dietă normo-glucidică şi de activitate fizică normală;
- Postul anterior de cel puţin 10 ore, dar nu mai mult de 16 ore. În această perioadă, pacientul se poate hidrata, dar nu trebuie să fumeze;
- Începerea testului între orele 8-10 dimineaţă. Doza de glucoză 0,5g/kg corp, la maximum 30g;
- Concentraţia soluţiei de glucoză de 25%;
- Diluantul glucozei va fi serul fiziologic;
- Injectarea se face fie cu seringa manuală, fie cu pompă programabilă;
- Durata injectării: 3 min ± 15 sec;
- Sfârşitul injectării este considerat timpul 0;
- Numărul minim de probe: 2 bazale, apoi la 1, 3, 5 şi 10 min;
- Prelevările prin canula lăsată în vena de la antebraţ, care va fi spălată cu ser
- fiziologic după injectarea glucozei.

* Testul i.v de toleranţă la glucoză are un coeficient de variabilitate de circa 30%.

7.8. Testul intravenos cu tolbutamid (415, 485, 486)

Acest test a fost multă vreme considerat ca esenţial pentru diferenţierea între o hipoglicemie organică (insulinom) şi una funcţională (reactivă). Rezultatele fals-pozitive şi fals-negative, precum şi pericolul inducerii unei hipoglicemii severe, i-au limitat mult din importanţă.

Tehnica testului este următoarea: pacientului, aflat în clinostatism după postul de noapte, i se recoltează două glicemii "bazale", la 15 min. interval. Între cele două determinări pacientul este ţinut pe o perfuzie cu ser fiziologic. Dacă una sau ambele glicemii (determinate rapid) sunt sub 50 mg/dl, testul nu va fi efectuat. Dacă glicemiile bazale depăşesc această valoare, se va injecta i.v. la 2-3 min., 1 g tolbutamid în soluţie 5%. La copil, doza va fi 30 mg/kg corp, până la maximum 1 g. Se recoltează apoi sânge pentru determinarea glicemiei şi insulinemiei (eventual şi pentru alţi

Scanned with OKEN Scanner

hormoni) la momentele următoare: 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 şi 180 min. Unii autori reduc recoltările numai la 5, 10, 20, 30 şi 40 min.

În cursul testului pot apărea semne uşoare de neuroglicopenie. Dacă acestea devin mai profunde, afectând starea de conştienţă, testul va fi întrerupt, iar perfuzia continuată cu glucoză 20%. În cazurile mai severe, asocierea la perfuzie a hemisuccinatului de hidrocortizon se dovedeşte utilă.

Tipic, în insulinom, glicemia scade cu mai mult de 70% faţă de valoarea de bază, iar insulinemia plasmatică creşte la valori depăşind 100-150 mU/l în primele 5-10 min. Valorile glicemice scăzute persistă cel puţin 3 ore de la începerea probei.

În hipoglicemiile funcţionale, scăderile glicemice sunt, de regulă, mai mari cu 50% faţă de valoarea de bază, fără însă a depăşi 70%. Insulinemiile sunt crescute, dar rareori depăşesc 100mU/l. În diabetul zaharat răspunsul este scăzut.

Există numeroase rezultate fals-pozitive şi fals-negative, precum şi o posibilă discordanţă între scăderile glicemice (uneori marcate) şi creşterile insulinemice (uneori disproporţionat de mici) - ca de exemplu în nesidioblastoză - ori dimpotrivă, creşteri insulinemice importante fără scăderi glicemice paralele - ca în bolile hepatice.

7.9. Testul la glucagon (415, 485, 486)

Glucagonul este un hormon *hiperglicemiant* şi *glicogenolitic*. Pentru acest motiv, administrarea sa poate fi făcută pentru a aprecia capacitatea insulino-secretorie (indusă de creşterea glicemică) şi/sau funcţia glicogenolitică. Avantajul administrării glucagonului este acela că, spre deosebire de alte teste dinamice, produce nu o scădere, ci o creştere a glicemiei.

Testul constă în administrarea a 1 mg glucagon i.v. (sau 30 μg/kg corp la copilul mic) în 2-3 min. Sângele se recoltează înainte de administrarea glucagonului, apoi la fiecare 5 min. după administrarea lui, timp de 30 min. Se determină glicemia, insulinemia şi peptidul C.

După un post de noapte, glucagonul produce o creştere tranzitorie a insulinemiei cu 30-100 μU/ml, precum şi o creştere a glicemiei cu 25-75 mg/dl. Valorile insulinemiei şi glicemiei revin către valorile bazale în 2-3 ore, rareori cu o scădere sub valoarea bazală.

În insulinom se înregistrează de regulă (nu totdeauna însă) o creştere rapidă şi marcată a insulinemiei (cu peste 150 μU/ml, în primele 10 min.).

Valoarea testului este mult limitată de răspunsul insulinemic exagerat, înregistrat adeseori în stările caracterizate prin rezistenţă la

Scanned with OKEN Scanner

insulină, ca de exemplu în obezitate, în acromegalie sau în sindromul Cushing.

La pacienţii cu hipoglicemie datorită unei afectări hepatice asociate cu o glicogenoliză defectuoasă, creşterea glicemiei după administrarea glucagonului este mică (sub 15 mg/dl). La pacienţii (de regulă copii) cu glicogenoză de tip I, se înregistrează paralel o creştere marcată a lactatemiei, aceasta din urmă fiind rapid corectată prin administrare de glucoză.

7.10. Testul de toleranţă la insulină (415, 485, 486; LP: 129)

Prin acest test se apreciază sensibilitatea pacientului la insulina exogenă.

Tehnica este următoarea: se recoltează, la interval de 15 min., două probe pentru determinarea glicemiei şi numai dacă valoarea acestora este peste 50 mg/dl testul va fi continuat. Între cele două determinări, bolnavul este ţinut pe o perfuzie cu ser fiziologic. Se administrează apoi i.v. o doză de insulină de 0,1 U/kg corp, până la maximum 10 U. O alternativă este administrarea i.m. a 0,15 U/kg corp, până la maximum 15 U. Se recoltează sânge pentru determinarea glicemiei şi a peptidului C (eventual şi a altor hormoni: cortizolul şi STH-ul) la 20, 30, 60, 90, 120 şi 180 min.

Răspunsul simpato-adrenergic poate fi măsurat prin înregistrarea continuă a variaţiei relative a rezistenţei electrice cutanate, prin determinarea adrenalinei şi noradrenalinei la 20, 30 şi 60 min. sau prin măsurarea eliminărilor urinare a acestora pe probe colectate timp de 3 ore înaintea testului şi 3 ore după.

În timpul probei, bolnavul va fi supravegheat permanent pentru surprinderea şi înregistrarea semnelor de neuroglicopenie. Dacă acestea riscă să ducă la pierderea stării de conştienţă, testul va fi întrerupt şi continuat cu o perfuzie de glucoză hipertonă, eventual adăugându-se hemisuccinat de hidrocortizon.

În mod obişnuit, la persoanele sănătoase se înregistrează simptome caracteristice de neuroglicopenie care încep la 20-30 min. după injectarea insulinei şi care durează 10-30 min. Dacă glicemia scade sub 40 mg/dl, cortizolul plasmatic creşte cu cel puţin 275 m mol/l, iar STH-ul cu 10 μg/l, indicând o funcţie hipotalamo-hipofizară normală. În următoarele trei ore glicemia trebuie să revină la cel puţin 80% faţă de valoarea de bază, peptidul C trebuie să scadă sub 1,5 μg/l, iar catecolaminele urinare să crească cu cel puţin 400%.

Pacienţii cu hipoglicemie à jeun - în special cei cu hiperinsulinism, tumori nepancreatice sau endocrinopatii - prezintă o sensibilitate crescută la

Scanned with OKEN Scanner

insulină şi o lipsă de răspuns hiperglicemic corector, cu valori glicemice rămânând sub 40 mg/dl, ori sub 70% din valoarea à jeun.

O rezistenţă crescută la insulină se întâlneşte în unele boli hepatice. La pacienţii cu hipoglicemii datorate hipopituitarismului, scăderea glicemică nu este urmată de o creştere a STH-ului, iar la cei cu insuficienţă cortico-suprarenală, de o creştere a cortizolului.

Elementul esenţial al testului rezultă din interpretarea valorilor peptidului C: la normali şi în hipoglicemiile funcţionale, când glicemiile scad sub 40 mg/dl, peptidul C scade şi el sub 1,5 μg/l. La pacienţii cu insulinom, datorită autonomiei secretorii a ţesutului tumoral care continuă să secrete, peptidul C nu scade sub 1,5 μg/l. Deci, unele excepţii nu sunt excluse. Acest element constituie un puternic sprijin pentru diagnosticul de insulinom.

Un test fals-pozitiv (peptidul C nu scade sub 1,5μg/l) se poate datora unei scăderi prea mici a glicemiei, care rămâne peste 40 mg/dl.

Un test fals-negativ (peptidul C scade sub 1,5 μg/l) se poate înregistra la pacienţii a căror tumoră secretă în special proinsulină sau la pacienţii cu tumori parţial-supresibile.

În perioada anterioară determinării peptidului C, caracterul nesupresibil al secreţiei endogene de insulină era testat prin administrarea în scop de obţinere a hipoglicemiei a insulinei de peşte, care nu interferă cu determinarea insulinemiei plasmatice.

7.11. Insulina plasmatică (305, 322, 347, 397; LP: 117, 129, 184)

Determinarea insulinei plasmatice ocupă un loc important în diagnosticul etiopatogenetic al hipoglicemiilor. Cele mai importante cauze de hipoglicemie se datoresc *hiperinsulinismului*, fie endogen (insulinom, nesidioblastoză, unele hipoglicemii funcţionale, supradozări de sulfonil-ureice), fie exogen (administrarea terapeutică de insulină exogenă).

Determinarea insulinei plasmatice este radioimunologică (RIA: radio immune assay; IRI: immuno reactive insulin).Ea prezintă dezavantajul că antiserul folosit pentru dozare dă o reacţie încrucişată cu proinsulina. Pentru acest motiv, valoarea determinată a insulinemiei trebuie interpretată în lumina datelor care arată că în unele cazuri şi în mod deosebit în insulinoame, componenta proinsulinică plasmatică poate fi importantă, ajungând sau depăşind 50% din valoarea RIA. Întrucât proinsulina are o acţiune hipoglicemiantă mult mai mică decât cea a insulinei, poate fi explicată lipsa de corelaţie între IRI şi valoarea glicemică întâlnită uneori.

Scanned with OKEN Scanner

Din acest punct de vedere, termenul IRI pare mai corect decât cel de *insulinemie plasmatică.*

Tehnica RIA mai prezintă un dezavantaj major, şi anume acela, că la persoanele insulinotratate, la care există anticorpi antiinsulinici, valorile determinate sunt mult mai mari decât cele reale, datorită dozării paralele şi a insulinei legate de anticorpi, care este o insulină temporar inactivă. Tehnicile moderne de determinare permit măsurarea "insulinei libere" (nelegată de proteine), care este fracţia sa activă.

Valoarea normală a insulinei plasmatice à jeun, la pacienţii nediabetici sau la persoanele normoponderale nediabetice, variază între 10 şi 20 μU/ml. Acurateţea de determinare scade la valori sub 10 μU/ml, datorită unei "legări nespecifice". Determinarea precisă a valorilor în această zonă ar fi importantă pentru interpretarea corectă a unei hipoglicemii, întrucât, în mod normal, scăderile glicemice în cursul unui post prelungit se însoţesc de o scădere paralelă şi a concentraţiei IRI, mergând până la valori nedetectabile.

Valoarea insulinei plasmatice trebuie interpretată totdeauna în raport cu cea a glucozei sanguine. În mod normal, insulinemia plasmatică creşte paralel cu creşterea glicemiei peste 100 mg/dl, fiind maximală la o glicemie de cca. 300 mg/dl (vezi fig. 4.6, capitolul 4). Astfel, o insulinemie plasmatică crescută, reprezentând o valoare "normală" la un individ cu glicemie crescută, devine anormală atunci când glicemia se află în limite fiziologice sau este chair scăzută.

Pentru ca o valoare insulinemică să fie "normală", ea trebuie să fie "adecvată" (potrivită) valorii glicemice de moment. Unii autori au propus unele formule matematice pentru a extrage informaţii din raportul IRI/glucoză, a căror lipsă de valoare practică le-a împiedicat generalizarea.

În prezent se consideră ca *inadecvată* o insulinemie plasmatică peste 10 μU/ml, la o persoană cu o glicemie à jeun scăzută. Valorile insulinemice mari sunt sugestive pentru hiperinsulinismul endogen. Mai pot fi însă întâlnite în unele cazuri rare, de neoplasme nepancreatice însoţite de hipoglicemie. Pentru a fi siguri de valoarea determinată, trebuie exclusă administrarea secretă de insulină, precum şi prezenţa anticorpilor sau autoanticorpilor insulinci.

O insulinemie à jeun crescută (de exemplu, 30 sau 40 μU/ml) nu justifică diagnosticul de hiperinsulinism dacă glicemia concomitentă este şi ea crescută. Această situaţie poate fi întâlnită în obezitate, în sindromul Cushing, în acromegalie sau în distrofia lipoatrofică.

Determinarea paralelă a glicemiei şi insulinemiei în cursul testelor dinamice (hiperglicemie provocată orală sau i.v. testul la Rastinon, la glucagon sau la leucină) permite o mai bună interpretare a bazei

Scanned with OKEN Scanner

fiziopatologice a tulburării de glicoreglare, indiferent că ea este de tipul hiperglicemie sau hipoglicemie.

Referitor la determinarea componentei proinsulinice din plasmă (PLC: proinsulin-like component) ea este posibilă, dar necesită o tehnică disponibilă numai în puţine laboratoare. Întrucât în unele insulinoame, în special în cele maligne, secreţia proinsulinică poate fi importantă (depăşind cu mult proporţia normală, care este sub 25% şi de regulă, sub 10%), această distincţie ar putea fi utilă în interpretarea corectă a unor cazuri de hipoglicemie. Chiar dacă tehnic ea nu este posibilă, trebuie totuşi avută în vedere atunci când valoarea IRI se află în dezacord cu valoarea glicemiei.

7.12. Determinarea peptidului C plasmatic (393, 405, 486)

Desfacerea enzimatică a proinsulinei pune în libertate cantităţi echimolare de insulină şi peptid C. Acesta din urmă a fost izolat şi sintetizat cu două decenii în urmă. Peptidul C rămâne alături de insulină în granulele celulelor β, eliberarea sa făcându-se paralel cu secreţia insulinei. Pentru pregătirea antiserului necesar dozării peptidului C se foloseşte, în general, un peptid C uman cu 31 aminoacizi.

Deşi secretate în cantităţi echimolare, concentraţiile plasmatice ale insulinei şi peptidului C nu sunt egale, datorită metabolizării şi eliminării lor diferite. Întrucât peptidul C se elimină mai lent, în special pe cale renală, concentraţia sa plasmatică exprimă mai bine secreţia β-celulară integrată, comparativ cu cea a insulinei.

Întrucât peptidul C nu dă o reacţie încrucişată cu anticorpii insulinici, determinarea sa poate fi unul dintre cei mai utili indicatori ai secreţiei β-pancreatice la diabeticii insulino-dependenţi, trataţi cu insulină exogenă. Totuşi, antiserul pentru peptidul C prezintă o reacţie încrucişată cu proinsulina şi componenta de tip proinsulinic, care în unele cazuri de insulinom poate reprezenta o mare parte din secreţia tumorală.

Determinarea peptidului C se face în ser. Dacă dozarea se face dincolo de 24 de ore, serul trebuie ţinut la congelator, la -20^{0}C, până în momentul determinării.

Valoarea diagnostică a peptidului C este maximă atunci când prelevarea sângelui a avut loc în cursul unui episod hipoglicemic. În prezenţa unei glicemii à jeun, sub 50 mg/dl, un peptid C peste 1,5 µg/l poate fi considerat ca patognomonic pentru hiperinsulinism. Valoarea peptidului C este scăzută în hipoglicemiile neînsoţite de hiperinsulinism.

O valoare a peptidului C sub 1,0 µg/l face improbabil diagnosticul de hipoglicemie hiperinsulinemică.

Scanned with OKEN Scanner

Mai dificilă este interpretarea valorii peptidului C în condiţii se stimulare. Datorită timpului său de înjumătăţire mai lung, comparativ cu cel al glucozei, valoarea sa poate rămâne crescută atunci când concentraţia glucozei a scăzut, aşa cum se întâmplă după ingestia de glucoză.

În fine, o valoare mică a peptidului C, în prezenţa unei concentraţii insulinemice mari, este indicatorul fidel al hipoglicemiei induse de insulina exogenă.

7.13. Anticorpii anti-insulinici (134, 164, 177, 405, 486; LP: 68, 73, 84, 93, 122)

Determinarea anticorpilor anti-insulinici este importantă pentru diagnosticul hipoglicemiilor, din două puncte de vedere:

- prezenţa anticorpilor anti-insulinici (produşi împotriva insulinei exogene) sau a autoanticorpilor anti-insulinici (produşi împotriva propriei insuline, devenită imunogenă din motive necunoscute) poate explica unele hipoglicemii, prin mecanismele care sunt descrise pe larg în capitolul 1.10.13;
- un titru de anticorpi insulinici crescuţi, la pacienţii cu hipoglicemie, care neagă administrarea exogenă de insulină, poate sugera sindromul hipoglicemic prin administrare secretă sau nemărturisită de insulină.

Întrucât metodele de determinare a insulinei plasmatice utilizează un antiser care reacţionează şi cu anticorpii anti-insulinici, în prezenţa acestora valorile IRI pot fi mult mai mari decât cele reale, sugerând un hiperinsulinism care de fapt nu există.

De mare ajutor pentru interpretarea corectă a valorii IRI la un pacient tratat anterior cu insulină este determinarea paralelă a peptidului C. Acesta exprimă fidel secreţia endogenă de insulină, iar tehnica sa de determinare nu interferă cu prezenţa anticorpilor anti-insulinici.

Interpretarea corectă a valorii anticorpilor anti-insulinici trebuie să ţină seama de dinamica apariţiei şi dispariţiei lor, adică de farmacocinetica lor. Datele noastre au arătat că titrul acestor anticorpi începe să crească după două-trei săptămâni de la introducerea terapeutică a insulinei, atinge un maximum la cca. o lună şi se menţine cu fluctuaţii pe întregul parcurs al tratamentului insulinic exogen. După întreruperea insulinoterapiei, dispariţia anticorpilor necesită o perioadă de timp mai lungă decât apariţia lor (fig. 7.6), concentraţii semnificative putând fi regăsite în unele cazuri şi la 2-3 ani de la ultima injecţie cu insulină exogenă. Această perioadă depăşeşte cu mult pe cea rezultată din timpul de înjumătăţire al proteinelor care reprezintă substratul anticorpilor insulinici. Nu este exclus ca în aceste cazuri menţinerea unei producţii de anticorpi să de datoreze unei

Scanned with OKEN Scanner

antigenicităţi a propriei insuline sau unui defect în mecanismul imunologic al organismului, asemănător cu cel înregistrat la pacienţii prezentând autoanticorpi la insulină. O producţie de anticorpi antiinsulinici se înregistrează şi după folosirea insulinelor umane înalt purificate, în care se presupune că nu există alte cauze de stimulare a producţiei de anticorpi capabili să interfere cu dozarea anticoprilor antiinsulinici.

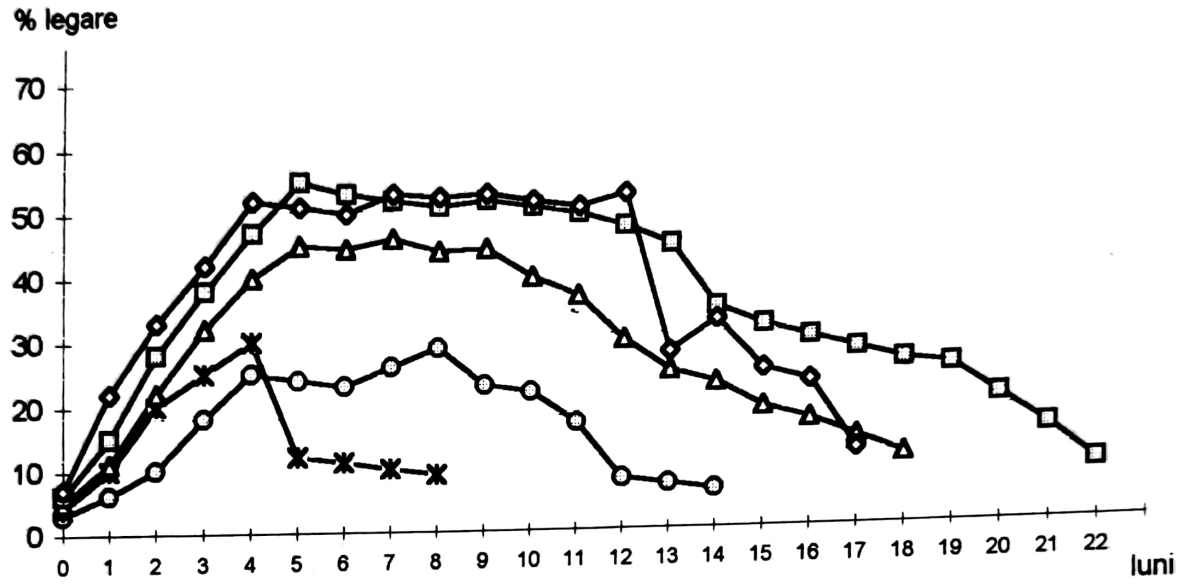


Fig. 7.6. *Dinamica apariţiei şi dispariţiei anticorpilor antiinsulinici la 5 pacienţi trataţi temporar cu insulină*

7.14. Caracterizarea receptorilor insulinici (164, 177; LP: 129)

La nivel celular, insulina acţionează datorită legării sale de receptorii specifici prezenţi în membrana celulelor (fig. 4.8, capitolul 4). Acţiunea insulinei va depinde pe de o parte de concentraţia hormonului circulant, iar pe de alta de numărul şi capacitatea de legare, adică de afinitatea receptorilor pentru insulină. Unele tulburări atribuite insulinei pot fi induse de modificările structurale sau funcţionale ale receptorilor insulinici. Totuşi, caracterizarea situsurilor de legare insulinică, precum şi aprecierea numărului lor, poate fi făcută prin tehnici laborioase, disponibile numai în scop de cercetare.

Teoretic, o creştere a afinităţii receptorilor insulinici pentru hormon ar putea explica unele hipoglicemii "normoinsulinemice".

În ultima vreme, au fost descrise unele hipoglicemii induse de prezenţa în serul bolnavilor a anticorpilor antireceptori insulari. Mimarea efectelor insulinice în aceste cazuri este dificil de explicat, cu atât mai mult

Scanned with OKEN Scanner

cu cât, de regulă, anticorpii la receptorii insulinici induc o stare hiperglicemică cronică.

Metoda de bază pentru determinarea receptorilor insulinici este radioimunodozarea. Celulele sunt incubate cu insulină marcată cu I^{125} şi apoi separate de insulina liberă din mediu. Indirect, poate fi apreciat procentul total de insulină radioactivă legată de celule. Trebuie avut în vedere că, pe lângă legarea de receptori a insulinei marcate, mai există şi o legare nespecifică, pe componentele celulare de suprafaţă, altele decât receptorii.

Determinarea receptorilor poate fi făcută pe monocite, pe hematii, pe adipocite, pe hepatocite, pe fibroblaşti, pe placentă şi virtual, pe alte tipuri celulare. Rezultatele determinării receptorilor insulinici pe adipocite, monocite şi eritrocite în diferite stări fiziologice şi patologice sunt redate în tabelul 7.3.

Tabelul 7.3. *Rezultatul studiilor de legare insulinică în diferite stări clinice, după Taylor, 1984 - Date culese din literatură*

	Adipocite	Monocite	Eritrocite
Fiziologic			
Diete bogate în glucide		↓	
Diete hipocalorice		↑	
Efort		↑	↑
Sarcină	↓	N	N
Vârstă înaintată	↓,N	N	
Asociate cu diabet			
Insulinodependent (control mediu)	↓	N	N
Insulinodependent (control prost)		↑	↑
Insulinodependent (pe diete bogate în fibre)	↓, N	-	-
Tratament cu Glibenclamid		↑	N
Tratament cu Metformin			↑
Copii din mame diabetice		↑, N	N
Asociate cu diferite afecţiuni			
Obezitate			
Ciroză	↓, N	↓, N	↓
Insuficienţă renală cronică	N, ↓	N, ↓	↓
Sindrom Cushing		N	↓, N
Acromegalie			N
Insulinom		↓	
Tireotoxicoză	↓	↓	

↑ Crescut; ↓ Scăzut; N Normal;

Scanned with OKEN Scanner

7.15. Metaboliţii intermediari (485, 486, 487; LP: 20, 46, 48, 50)

Acidul lactic (lactatul) şi piruvic (piruvatul)

La pH-ul lichidelor biologice, acizii lactic şi piruvic sunt ionizaţi aproape în întregime, acţionând ca ioni liberi de lactat şi piruvat. În mod normal, concentraţia plasmatică a lactatului variază între 0,8 şi 1,2 mMol/l, iar cea a piruvatului între 0,08 şi 0,12 mMol/l, adică de cca. 10 ori mai mică.

Concentraţia plasmatică a acestor doi metaboliţi creşte în mod apreciabil în numeroase condiţii fiziologice (în primul rând, în efort) şi patologice (cea mai gravă fiind acidoza lactică). Hipoxia reprezintă unul din factorii principali ai producţiei excesive de lactat, întrucât în absenţa oxigenului, care acţionează ca acceptor de hidrogen, formând apa, acceptorul temporar şi limitat de hidrogen în hipoxie este acidul piruvic, care se transformă în acid lactic (vezi fig. 28.1, capitolul 28). Acidul lactic este un metabolit final, a cărui utilizare presupune retransformarea lui în acid piruvic.

Lactatul şi piruvatul prezintă deseori valori crescute la pacienţii cu hipoglicemie, şi anume în acele cazuri în care există o afectare a gluconeogenezei (glicogenoze, hipoglicemia alcoolică, unele hipoglicemiii umorale).

Pentru a pune bază pe valorile determinate de acid lactic şi piruvic, trebuie să fim siguri de respectarea condiţiilor de prelevare (pacient în repaus de cel puţin 15 min., recoltare fără stază prelungită) şi de determinare.

Acizii graşi liberi şi glicerolul

Acizii graşi şi glicerolul sunt eliberaţi paralel în circulaţie, prin desfacerea trigliceridelor din ţesutul adipos în cursul lipolizei. Întrucât aceasta este stimulată de numeroşi factori (printre care stresul, efortul fizic sau alte stări de activare simpatică), prelevarea sângelui trebuie făcută evitând aceste situaţii.

Valoarea normală a AGL şi glicerolului se întâlnesc în diabetul zaharat. În hiperinsulinism (cu sau fără hipoglicemie) pot fi înregistrate fie valori scăzute (aşa cum ar fi de aşteptat), fie valori crescute (ca urmare a activităţii lipolitice exagerate induse de hormonii de contrareglare).

Corpii cetonici plasmatici şi urinari

Scanned with OKEN Scanner

Dintre cei trei corpi cetonici, acetoacetatul, β-hidroxibutiratul şi acetona, numai primii doi prezintă concentraţii plasmatice semnificative. Ei sunt produşi exclusiv în ficat, ca intermediari fiziologici, care pot fi utilizaţi în scop energetic de multe ţesuturi (miocard, celule nervoase, muşchi).

Concentraţia plasmatică a acetoacetatului şi a β-hidroxibutiratului, considerate împreună, este în mod normal sub 1 mMol/l. Ea poate creşte (uneori de 10 şi chiar de 20 de ori decât valoarea normală) în numeroase circumstanţe fiziologice (postul prelungit, de exemplu), cât şi patologice (coma diabetică cetoacidotică, de exemplu). Dacă în mod obişnuit raportul între β-hidroxibutirat şi acetoacetat este unitar sau uşor supraunitar, în condiţii patologice (hiperinsulinism, consum de alcool, hipoxie) creşterea se face predominant pe seama β-hidroxibutiratului. Determinarea calitativă a corpilor cetonici urinari este utilă, într-o oarecare măsură, în diferenţierea unei come diabetice cetoacidotice de o comă diabetică hipoglicemică. Totuşi, o reacţie pozitivă pentru corpi cetonici în urină nu exclude în totalitate o comă hipoglicemică.

Corpii cetonici plasmatici scad postprandial, după administrarea i.v. de glucoză, fructoză şi insulină; cresc în mod apreciabil (în special la copii) în majoritatea condiţiilor asociate cu hipoglicemie spontană indusă de hiperinsulinism şi în absenţa afectării hepatice.

S-a afirmat că la copii, imposibilitatea creşterii β-hidroxibutiratului peste 1,1 mMol/l, atunci când glicemia scade sub 40 mg/dl, constituie un element diagnostic pentru hiperinsulinismul endogen, indiferent de valoarea insulinemiei plasmatice.

Alanina plasmatică

Alanina este principalul aminoacid gluconeogenetic (fig. 7.7). În cea mai mare parte, el rezultă din proteoliza musculară. Poate însă apărea prin transaminare pe piruvat a NH_3 provenit de la alţi aminoacizi.

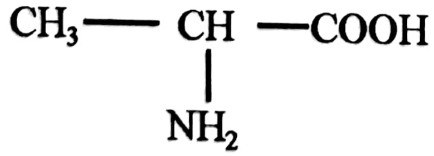


Fig. 7.7. *Molecula de alanină*

Concentraţia medie a alaninei plasmatice à jeun variază între 150 şi 500 μMol/l. Valoarea scade progresiv în cursul postului, paralel cu scăderea glicemiei.

Hiperalaninemia se întâlneşte frecvent în afectarea gluconeogenezei hepatice, în special la copii. Se mai întâlneşte în varianta idiopatică a hipoglicemiei cetozice (probabil datorită insuficienţei de piruvat).

Scanned with OKEN Scanner

7.16. Metode de evaluare a insulinorezistenţei (485, 486, 487)

Insulinorezistenţa este un defect metabolic major, care apare în condiţii variate. Importanţa deosebită care i se acordă în ultimul deceniu rezultă din posibilitatea ca insulinorezistenţa şi hiperinsulinimismul să constituie un factor etiopatogenetic major pentru diabetul zaharat de tip 2 şi pentru bolile cardiovasculare.

Cauze de insulinorezistenţă:

I. Defecte intrinseci ale celulei ţintă:

- mutaţii în gena receptorului de insulină
- mutaţii în alte gene importante pentru acţiunea insulinei

II. Factori secundari afectând celula ţintă:

- stări fiziologice: pubertatea, sarcina, vârsta înaintată;
- stări patologice diverse: stressul (infecţii, accidente vasculare), postul prelungit, diabetul zaharat, cetoacidoza diabetică, obezitatea, ciroza, uremia, sindromul X metabolic.
- hormoni şi factori metabolici: corticoizii, hormonul de creştere, catecolaminele, glucagonul, hormonii tiroidieni, hiperinsulinemia (insulinomul), acizii graşi liberi, amilina, adenozina, hiperglicemia.

Cercetările în domeniul insulino-rezistenţei au un istoric lung, începând cu testul dezvoltat de Himsworth în 1930, pentru ca în jurul anului 1970 să fie concepute testul de supresie a insulinosecreţiei endogene de către Reaven şi clampul euglicemic hipeinsulinemic de către De Fronzo şi colaboratorii.

Gama metodelor de evaluare a insulinorezistenţei se îmbogăţeşte continuu, recent fiind introduse metode folosind rezonanţa magnetică nucleară şi tomografia cu emisie de pozitroni.

Sensibilitatea la insulină poate fi evaluată indirect, obţinându-se date calitative prin urmărirea secreţiei endogene de insulină ca răspuns la administrarea intravenoasă a glucozei; sunt incluse aici testele care realizează un circuit închis ("closed loop"). Metodele directe furnizează date cantitative prin măsurarea răspunsurilor metabolice ce urmează administrării de insulină exogenă; se realizează un circuit deschis ("open loop") în care se întrerup mecanismele feed-back negative dintre celula beta pancreatică şi ţesuturile insulinodependente.

Cele mai importante ***metode*** de determinare a insulinorezistenţei sunt următoarele:

I. Testele de supresie a insulinosecreţiei endogene - *acestea cuprind:*

- *testul de supresie cu adrenalină şi propranolol*: se administrează glucoză şi insulină exogenă la o rată predeterminată iar insulinosecreţia endogenă

este suprimată cu adrenalină şi propranolol. Insulinorezistenţa se determină prin evaluarea glicemiei în condiţiile platoului glicemic (steady-state plasma glucose SSPG), obţinut după 120 de minute de perfuzie; cu cât platoul glicemic (SSPG) este mai mare, cu atât insulinorezistenţa este mai severă.

- *testul de supresie cu somatostatin* (Sandostatin) a fost introdus pentru evitarea efectelor adverse cardiovasculare ale adrenalinei.

testul infuziei de insulină-glucoză (IGI test): se administrează glucoză şi insulină în doze fixe timp de 150 minute. Este o metodă simplificată dar fiabilă, utilă în studiile populaţionale.

II. Clampul euglicemic hiperinsulinemic

Are următorul principiu: hiperinsulinemia (de aproximativ 50-80 microU/ml), creată prin administrarea insulinei exogene la o rată constantă scade până la zero producţia hepatică de glucoză în paralel cu creşterea utilizării periferice a glucozei; cantitatea de glucoză exogenă necesară de administrat pentru menţinerea euglicemiei este o măsură directă a utilizării periferice a glucozei, deci a rezistenţei la insulină. Cu cât cantitatea de glucoză administrată este mai mică, cu atât insulinorezistenţa este mai mare. Măsurătorile se fac în condiţii de platou glicemic şi insulinemic, atins după 2 ore de perfuzie.

Ca şi variante se pot induce diferite nivele de hiperinsulinemie sau se pot face măsurători în condiţii de hiperglicemie.

Clampul euglicemic se poate cupla cu: tehnici folosind glucoză marcată pentru evidenţierea producţiei hepatice reziduale de glucoză şi pentru diferenţierea acţiunii hepatice de cea periferică a insulinei; calorimetria indirectă pentru diferenţierea metabolismului oxidativ de cel nonoxidativ al glucozei.

III. Modele structurale

Sunt cuprinse aici modele matematice care evaluează indirect insulinorezistenţa. Modelele matematice pot fi aplicate la valori bazale ale glicemiei şi insulinemiei ("the homeostatic model assessment -HOMA") sau în cursul unei perfuzii continue cu glucoză timp de o oră ("the continuous glucose infusion with model assessment -CIGMA").

Se obţine astfel un indice de sensibilitate la insulină util în screening-ul populaţional.

IV. Modelul minim Bergman

Se administrează intravenos un bolus de glucoză, urmat la 20 minute de administrarea unui al doilea secretagog al insulinei (Tolbutamid i.v.), urmărindu-se prin recoltări frecvente evoluţia glicemiei şi insulinemiei timp de 180 minute. Datele obţinute se analizează computerizat. Un răspuns insulinemic capabil să readucă rapid glicemia la normal exprimă o sensibilitate periferică bună la acţiunea insulinei.

Scanned with OKEN Scanner

V. Testul de toleranţă la insulină.

Constă în administrarea unui bolus de insulină rapidă cu urmărirea glicemiei timp de 30 minute. Insulinorezistenţa se caracterizează printr-un răspuns hipoglicemic mic sau întârziat. Testul este actualmente criticat, deşi sunt autori care susţin o bună corelaţie între rezultatele testului de toleranţă la insulină şi cele ale clampului.

Ca o concluzie, nici unul din testele menţionate nu îndeplineşte criteriile necesare unui test ideal de măsurare a insulinorezistenţei, fiecare având avantaje şi dezavantaje.

Modelul minim Bergman este un test dinamic, mai fiziologic deoarece menţine interrelaţiile de tip feed-back între glucoză şi insulină. Este mai uşor de efectuat şi permite evaluarea secreţiei endogene de insulină în cursul aceluiaşi test.

Clampul euglicemic hiperinsulinemic rămâne standardul de aur pentru evaluarea acţiunii insulinei in vivo. Datele obţinute sunt uşor de interpretat, furnizează o măsură cantitativă a insulinorezistenţei, este mai flexibil, măsurătorile sunt efectuate în stare de echilibru glicemic şi insulinemic, permite diferenţierea metabolismului hepatic de cel muscular al glucozei şi diferenţierea metabolismului oxidativ de cel nonoxidativ al glucozei prin combinarea cu tehnicile speciale.

7.17. Tehnica spectroscopiei în rezonanţă magnetică nucleară (NMR - Nuclear Magnetic Resonance)

Această tehnică permite determinarea neinvazivă a concentraţiei tisulare a unor metaboliţi importanţi pentru evidenţierea unor modificări în ficat, muşchi sau alt ţesut, la pacienţii cu obezitate sau diabet. În acest fel, poate fi examinată reglarea captării periferice a glucozei şi debitul hepatic de glucoză, cele două procese fundamentale întâlnite în insulino-rezistenţă.

Principalii atomi investigaţi cuprind ^{1}H, ^{31}P şi ^{13}C. Cel mai util este ^{31}P, care este singurul fosfor natural, fiind prezent 100% în toţi compuşii ce conţin fosfor (molecula ATP şi fosfocreatina, glucozo-6-fosfat în muşchi, intermediar metabolic ce indică o etapă limitantă în sinteza glicogenului în muşchi). ^{13}C permite determinarea ritmului de încorporare a glucozei marcate cu acest carbon, administrat i.v., în glicogenul muscular (de regulă, în gastrocnemius).

Sonda de captare a rezonanţei nucleilor din atomii investigaţi este plasată pe muşchiul gastrocnemian ori în zona hepatică, acţionând ca o antenă atât în etapa transmiterii impulsurilor electromagnetice, cât şi în etapa receptării energiei electromagnetice ce se întoarce din ţesuturi.

Deşi tehnica este foarte costisitoare, caracterul său neinvaziv şi marea precizie în determinare, o recomandă ca o metodă cu mare viitor în

Scanned with OKEN Scanner

studiile cu adresă etiopatogenetică. De exemplu, ea se dovedeşte mai utilă pentru măsurarea glicogenului muscular, decât metoda biopsiei. Cu ea se determină uşor defectul de acţiune a insulinei indicat de afectarea sintezei de glicogen în muşchi, ţesut cu importanţă majoră în inducerea insulino-rezistenţei. În acest mod s-a putut demonstra că ritmul sintezei glicogenului la pacienţii diabetici, la concentraţii similare de insulină şi glucoză, este cu 50% mai mic faţă de persoanele normale.

S-a constatat, prin aceeaşi metodă, că utilizarea periferică a glucozei la diabetici este mult scăzută faţă de nediabetici, reflectând o afectare profundă a disponibilităţii glucozei, în special pentru căile neoxidative. Acest lucru demonstrează că defectul major în DZ de tip 2 este scăderea sintezei de glicogen. Cauza acestei scăderi se datorează fie transportului deficitar de glucoză în muşchi, fie fosforilării deficitare a glucozei, întrucât concentraţia de glucozo-6-P din muşchi este mai mică la diabetici faţă de martori. Întrucât acest defect se înregistrează şi la descendenţii încă nediabetici ai pacienţilor diabetici, este sugerat că defectul este moştenit, şi nu indus de mecanismul invocat în teroria glucotoxicităţii. Se pare că defectul este de tip transport de glucoză/activitate hexokinazică, şi precede momentul instalării clinice a bolii.

Tot prin această metodă s-a demonstrat că, spre deosebire de subiecţii normali, la care 1/3 din producţia de glucoză într-un post de 22 ore este dată de glicogenoliză şi 2/3 de neoglucogeneză, la diabetici producţia hepatică de glucoză este crescută cu circa 20%, sursa fiind în mică măsură glicogenoliza, datorându-se aproape exclusiv gluconeogenezei.

7.18. Tomografia în emisie de pozitroni (TEP)

Această tehnică introdusă în medicină în ultima vreme permite aprecierea in vivo a fluxului sanguin, a ritmurilor metabolice sau a densităţii receptorilor. Este o tehnică neinvazivă, care detectează 2 fotoni produşi într-o reacţie de anihilare între un pozitron şi un electron, în ţesuturi. Tehnica are o rezoluţie bună, datorită detectorilor multipli plasaţi în cerc în jurul pacientului.

Beneficiu major al TEP constă în posibilitatea investigării unor structuri anatomice mici, de 1-3 cm^3 numai. Limitele metodei constau în costul mare şi complexitatea modelării matematice care poate influenţa rezultatul.

Captarea glucozei în întrgul organism a fost găsită la diabetici şi la hipertensivi cu 1/3 mai mică faţă de nediabetici. Dimpotrivă, la atleţi ea este cu 75% mai mare faţă de sedentari.

Prin această metodă s-a demonstrat că hiperinsulinismul indus printr-o perfuzie cu insulină creşte cu 90% fluxul sanguin în muşchi.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 8

EPIDEMIOLOGIA DIABETULUI ZAHARAT ŞI A COMPLICAŢIILOR SALE

8.1. Introducere (LP 14, 183, 211)

Parametrii indispensabili aprecierii frecvenţei DZ şi a complicaţiilor sale sunt următorii:

a) *Prevalenţa*, adică numărul total de cazuri existent la un moment dat. Aceasta se suprapune în mare măsură cu *incidenţa cumulativă* ori *riscul cumulativ*, care se calculează din incidenţa specifică pe vârste, folosindu-se metoda tabelelor pe ani. Se iau, de exemplu, 1000 de copii născuţi într-o perioadă definită şi se urmăreşte anual apariţia printre ei a diabetului, cumulându-se cazurile de la an la an. Extinzându-se observaţia pe durata întregii vieţi, se obţine riscul pentru boală în decursul vieţii.

Prevalenţa diabetului la o anumită vârstă estimează destul de corect incidenţa cumulativă la vârsta respectivă.

La vârste mai înaintate, prevalenţa bolii va fi mai mică decât incidenţa cumulativă, întrucât pe parcurs unii pacienţi au decedat.

b) *Incidenţa*, adică numărul de cazuri noi apărute, pe o perioadă de un an, raportată la 1000 sau la 100 de persoane din grupa de populaţie investigată.

c) *Mortalitatea*, adică numărul de cazuri decedate pe an.

d) *Durata de supravieţuire*, este dedusă din cunoaşterea vârstei la debut şi a vârstei în momentul decesului. *Speranţa de viaţă* este vârsta pe care, din punct de vedere statistic, pacientul o poate atinge.

8.2. Diabetul zaharat în Registrul din Bucureşti (484, LP 14, 132, 142, 145, 146, 148, 176, 183, 219)

În ţara noastră, primele date privind frecvenţa diabetului zaharat datează din 1942, când a luat fiinţă la Bucureşti "Centrul antidiabetic" cu un registru al pacienţilor din acest oraş în care au fost înregistrate multe din cazurile cunoscute. În prezent, numărul pacienţilor înscrişi (dintre care circa jumătate au decedat) depăşeşte 70.000. Acest registru are avantajul că au fost incluse în el atât pacienţii insulino-dependenţi, cât şi cei insulino-independenţi, de ambele sexe şi de toate vârstele.

Scanned with OKEN Scanner

Din figura 8.1, în care este redat numărul de cazuri înregistrate anual în Bucureşti, între 1942 şi 1996, rezultă clar o creştere continuă, exceptând perioada războiului când numărul de pacienţi a fost mai mic din motive lesne de înţeles. Cifrele redate nu reprezintă toţi pacienţii diabetici din Bucureşti, întrucât în primii 20 ani de funcţionare a centrului, înregistrarea s-a făcut mai ales "spontan", ca urmare a popularizării activităţii acestui centru şi a creşterii gradului de educaţie al populaţiei. După anul 1975 se poate considera că aproximativ 80% din pacienţii depistaţi în diferite servicii medicale sau în mod activ, au reuşit să fie incluşi în registrul centrului. Sunt incluşi printre ei toţi pacienţii insulino-dependenţi, dar lipsesc o parte din pacienţii insulino-independenţi, rămaşi în unele reţele de sănătate paralele (armată, CFR), sau care nu au fost suficient motivaţi să fie luaţi în evidenţă.

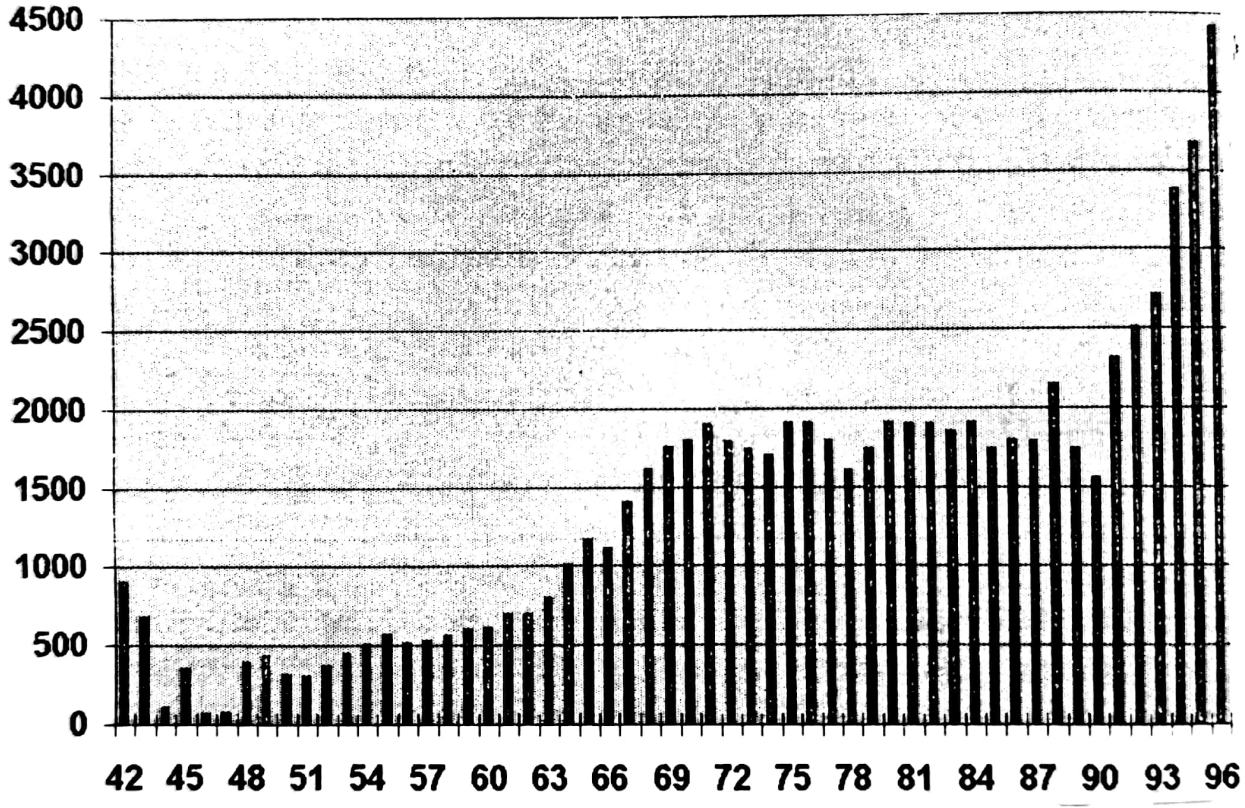


Fig. 8.1. *Numărul cazurilor nou descoperite în Bucureşti în perioada 1942-1996*

Deşi aproape toate studiile epidemiologice efectuate în diferite ţări subliniază creşterea continuă a diabetului în ultimele decenii, care a fost paralelă cu creşterea standardului de viaţă (în SUA, de exemplu, procentul de diabetici s-a dublat în ultimele 2 decenii), în ţara noastră ritmul de creştere reală a frecvenţei bolii a fost mult mai lent decât cel înregistrat în ţările industrializate. Prevalenţa diabetului în România (apreciată pe baza registrelor locale şi a studiilor populaţionale efectuate de-a lungul timpului) este de 3,2% din populaţia integrală, ne înscrie printre ţările cu prevalenţă mică (procente sub 5%), prevalenţa bolii în majoritatea ţărilor situându-se

Scanned with OKEN Scanner

între 5-10%, cu excepţia cazurilor mai speciale, în care această prevalenţă depăşeşte 20, 30 sau chiar 40% din populaţia integrală. Ele reprezintă excepţii şi sunt înregistrate în unele comunităţi etnice restrânse, subliniind importanţa factorului genetic, despre care vom vorbi mai departe.

Analiza a 20.000 cazuri înregistrate consecutiv, redată în fig.8.2, indică o distribuţie caracteristică, care poate fi comentată astfel: pacienţii primar insulino-dependenţi reprezintă circa 7% din cazuri, distribuţia lor fiind aproximativ egală între 15 şi 70 ani. Interesant de notat totuşi, că până la 20 ani practic toate cazurile înregistrate au fost insulino-dependente, fapt care a lăsat impresia ca acest tip de diabet caracterizează numai copii şi adolescenţii. Din figura 8.2 rezultă că incidenţa acestei forme de diabet este mai mare după 20 ani, decât înainte de 20 ani.

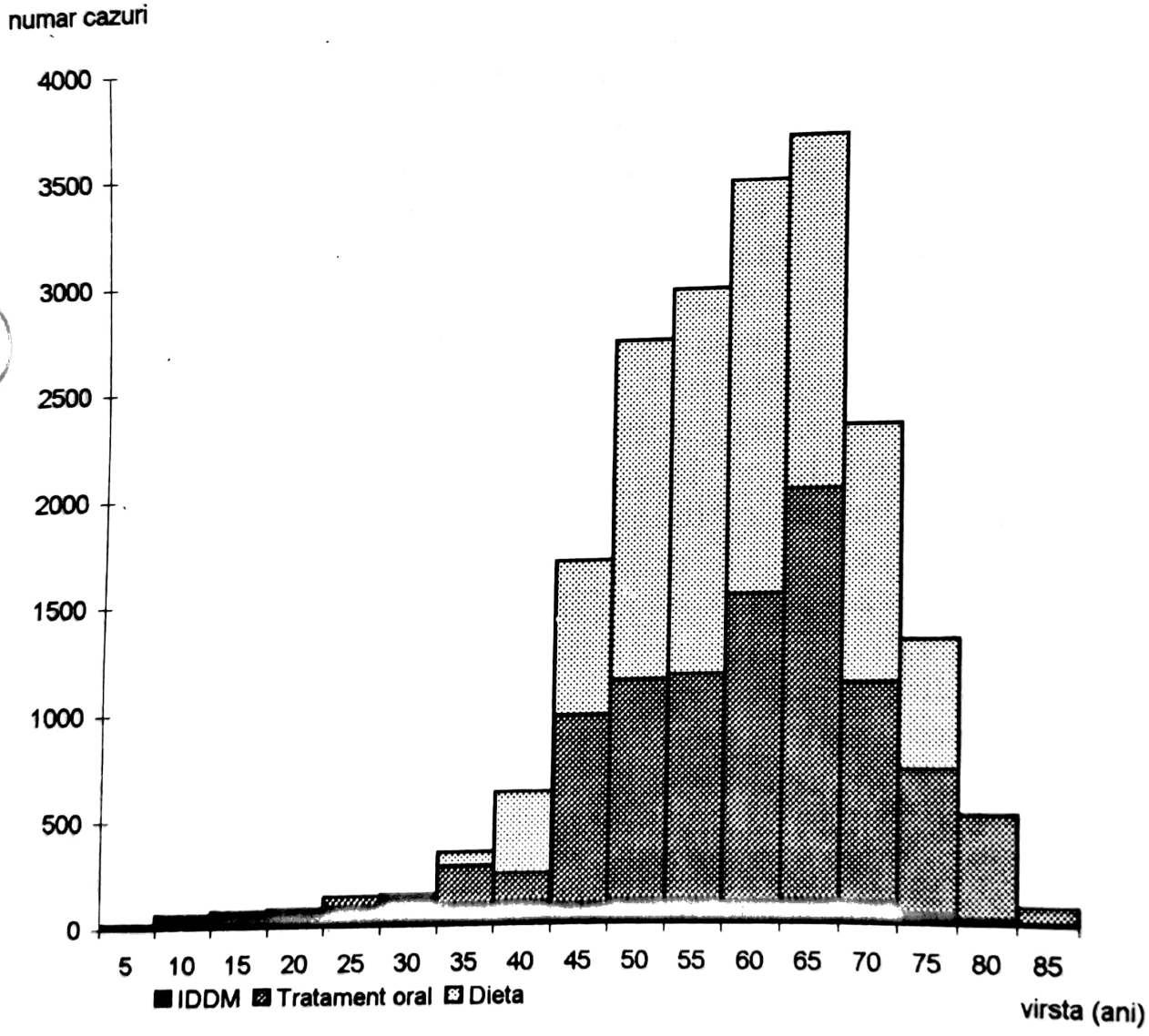


Fig.8.2. *Distribuţia a 20 000 de cazuri DZ consecutiv înregistrate în Centrul de Diabet din Bucureşti. Pacienţii primari insulinodependenţi reprezintă numai 7,1% din cazuri.*

Scanned with OKEN Scanner

Restul de 93% din cazuri, aşa cum sunt înregistrate la debut, se împart aproape în mod egal, între diabeticii care necesită tratament oral şi cei care pot fi echilibraţi (cel puţin în prima perioadă) numai prin dietă. Distribuţia acestor cazuri este caracteristică: au o reprezentare mică până la 30 ani, în creştere evidentă între 30 şi 40 ani, urmată de o ascensiune rapidă între 40 şi 60 ani, vârstă după care frecvenţa diabetului scade tot aşa de abrupt.

8.3. Distribuţia diabetului zaharat în populaţia generală din România (484, LP 14, 219)

Prevalenţa DZ în România, incluzând atât formele clinic manifeste, cât şi cele subclinice ("toleranţa alterată la glucoză"), variază în funcţie de zona geografică şi mediu (urban sau rural) între 2 şi 9% din populaţie. Dacă luăm ca referinţă procentul cel mai ades vehiculat, de 3,5%, care a fost estimat pe baza mai multor studii epidemiologice efectuate cu 2-3 decenii în urmă, ar însemna că în România trăiesc în prezent circa 800 000 de diabetici. Totuşi, în centrele de diabet din ţară, numărul pacienţilor aflaţi în evidenţă, conform cifrelor obţinute de la medicii diabetologi în 1997, este de doar circa 250 000. Un număr necunoscut de pacienţi se află în evidenţa unor cabinete de medicină internă şi mai rar, la nivelul circumscripţiilor sanitare. De asemenea, unele sectoare administrative, precum armata sau CFR-ul, îşi au o evidenţă separată. Calitatea asistenţei medicale în multe din aceste din urmă centre, unde activează medici cu pregătire necontrolată şi heterogenă, este greu de apreciat.

În afara diabeticilor diagnosticaţi şi cunoscuţi, există o masă de persoane cel puţin egală ca mărime, la care diagnosticul diabetului nu a fost precizat. La această situaţie concură slaba educaţie a populaţiei generale în ceea ce priveşte simptomele bolii, astfel încât se prezintă tardiv la medic, şi instruirea nesatisfăcătoare a medicilor de medicină generală în problematica diabetului. Aceştia nu sunt conştienţi de faptul că ani de zile, diabetul poate evolua asimptomatic sau cu simptome nespecifice. Aşa se explică de ce multe din cazurile de diabet sunt diagnosticate datorită complicaţiilor lor cronice. În orice caz, simptomatologia clasică însumând tetrada: poliurie, polidipsie, polifagie şi pierdere ponderală, nu se întâlneşte în mai mult de 30% din pacienţii diagnosticaţi. Ei fac parte din grupa de vârstă relativ tânără, sub 60 de ani, fiind în schimb prezentă în mai toate cazurile cu diabet apărut înainte de 40 de ani. Din păcate, aceştia din urmă nu reprezintă mai mult de 15% din toţi pacienţii diabetici.

Cunoaşterea precisă şi totală a cazurilor de diabet dintr-o populaţie va fi posibilă numai atunci când medicul de medicină generală, lucrând în

Scanned with OKEN Scanner

echipă cu medicul diabetolog, va colabora în realizarea unui program de screening sistematic, având suportul tehnicii de informaţie şi o evidenţă riguroasă a cazurilor prezente într-un teritoriu bine delimitat.

8.4. Epidemiologia diabetului zaharat de tip 1 (235, 249, 292, 442, 446, 484, LP 41, 52, 91, 93, 134, 135, 142, 145)

În România, DZ de tip 1 ("primar insulino-dependent") reprezintă numai circa 7% din toţi diabeticii înregistraţi. Contrar celor afirmate în multe tratate de diabet, şi anume că incidenţa maximă a acestei forme se înregistrează în perioada pubertăţii (între 10 şi 16 ani), în România, incidenţa acestei forme de boală este relativ uniformă, şi anume: 3-4/100.000, înainte de 12 ani; 6-7/100.000 între 12-16 ani; 8-10/100.000 între 17-40 ani; şi de circa 13-15/100.000,între 30 şi 60 ani.

Incidenţa cumulativă pe o perioadă de 10 ani în Centrul de Diabet din Bucureşti indică cifre aproximativ asemănătoare (fig.8.3).

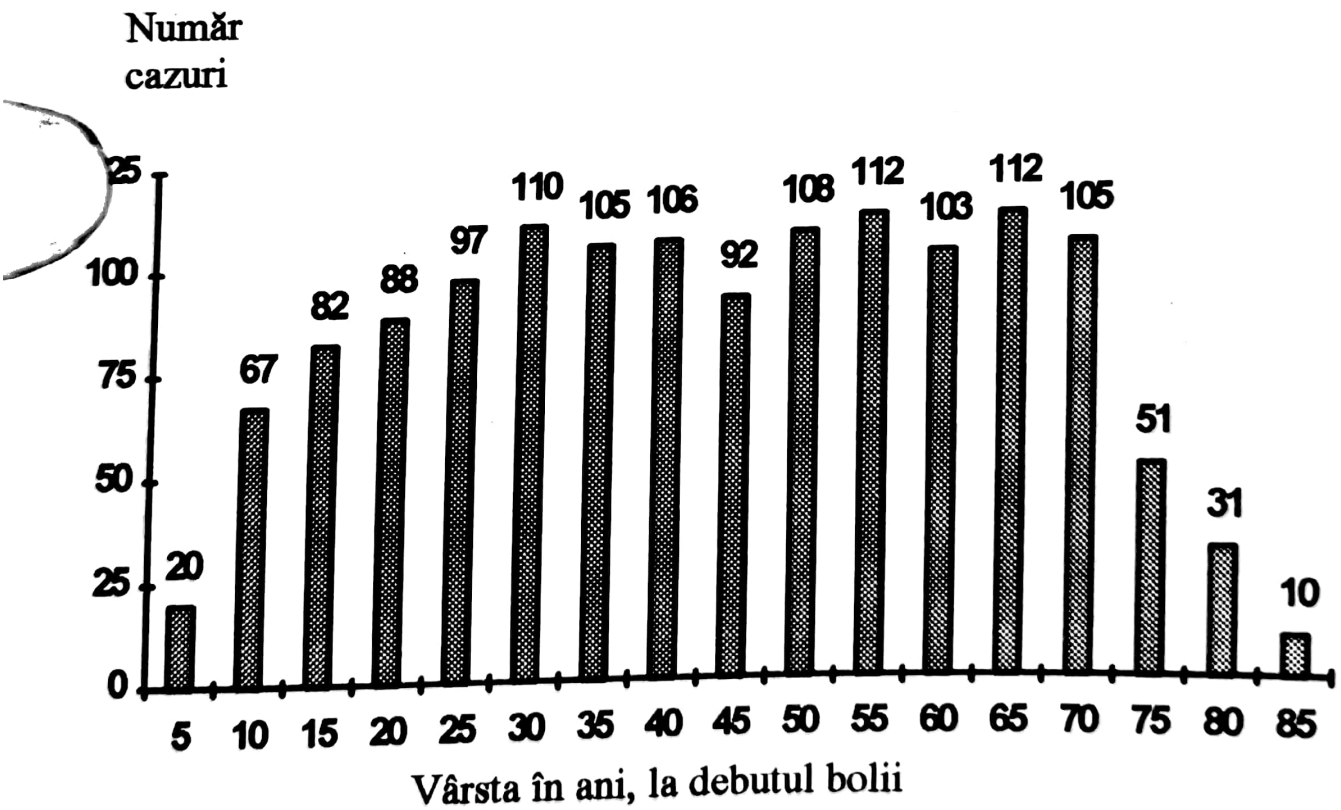


Fig.8.3. *Distribuţia pe grupe de vârstă a 1400 de diabetici "primar insulino-dependenţi" înregistrată consecutiv pe o perioadă de 10 ani (1986-1995) în Centrul de Diabet din Bucureşti*

Această distribuţie relativ egală a DZ de tip 1 de-a lungul decadelor de viaţă sugerează existenţa unei predispoziţii genetice graduale pentru

Scanned with OKEN Scanner

distrucţia celulelor pancreatice β-secretoare, care poate să apară oricând în timpul vieţii. Este posibil ca în prima parte a vieţii, mecanismul distructiv β-celular să fie de natură autoimună, în timp ce în cea de-a doua parte a vieţii, el să fie de natură ne-autoimună. Această presupunere se bazează pe frecvenţa mai mare a anticorpilor antiinsulari la vârstele tinere, aceştia scăzând mult ca titru şi frecvenţă după vârsta de 40 de ani.

Date precise privind incidenţa DZ în România avem numai pentru grupa de vârstă 0-14 ani, datorită participării noastre la studiul multicentric european EURODIAB. Pe perioada 1989-1996 incidenţa în Centrul de Diabet din Bucureşti, a fost constantă şi egală cu cifra de 5 cazuri noi/an/ 100 000 copii (fig.8.4). Această incidenţă este una dintre cele mai mici din Europa şi nu prezintă o tendinţă de creştere. Cifrele mai mici ce rezultă din cazurile înregistrate în perioada anterioară acestui studiu ne fac să presupunem că diagnosticul acestei forme de boală era uneori omis, decesele prin comă diabetică inaugurală fiind atribuite altor cauze, cel mai ades meningoencefalite.

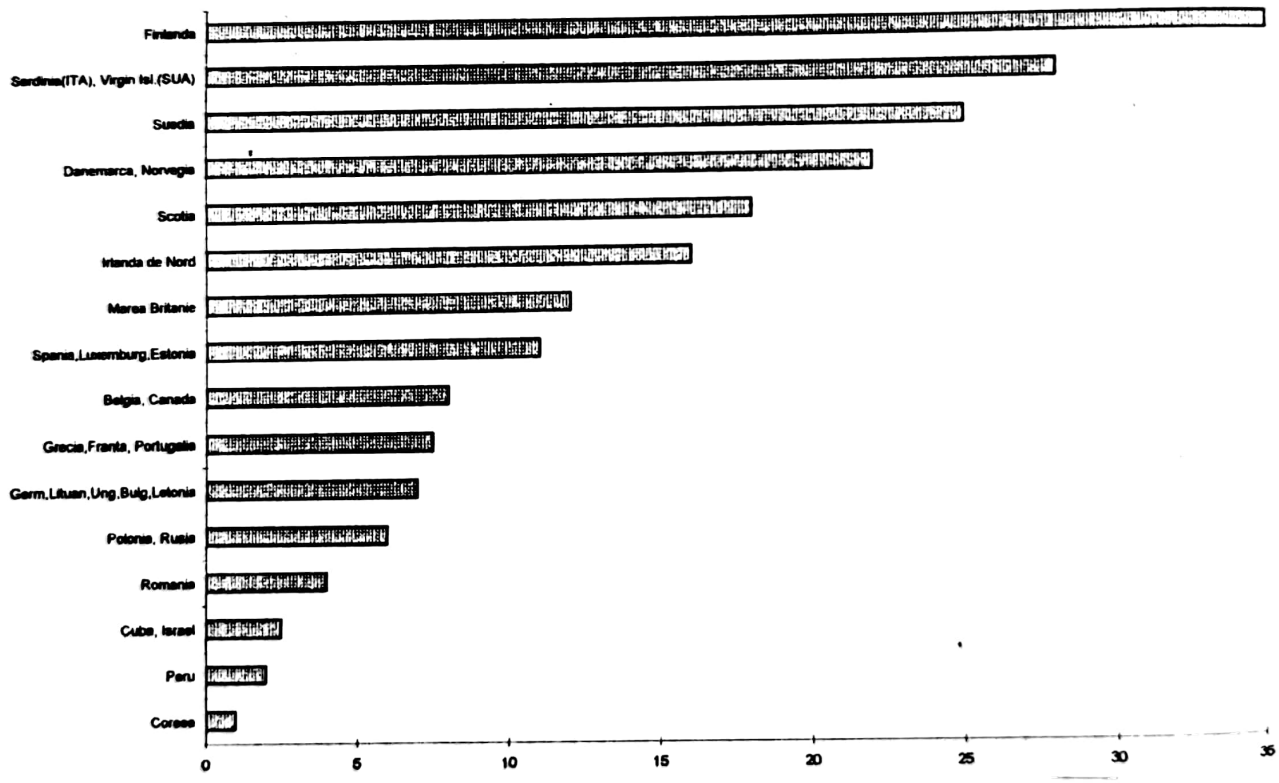


Fig.8.4. *Incidenţa diabetului zaharat insulinodependent la grupa de vârstă 0-14 ani în diferite ţări. România are o incidenţă mică: 4 cazuri/100 000 copii.*

Între 1990 şi 1994 am reuşit obţinerea datelor epidemiologice din toate cele 42 judeţe ale ţării. Incidenţa DZ de tip 1, la grupa de vârstă 0-14 ani, a variat între 1/100 000 cazuri în Caraş-Severin şi 6/100 000 în Arad. În Bucureşti, media a fost de 5/100 000, iar media pe ţară, de

Scanned with OKEN Scanner

3/100 000. Este posibil ca aceste diferenţe să fie datorate în mare măsură, diagnosticării mai frecvente sau mai puţin frecvente a DZ la pacienţii ce ajung în comă inaugurală. Supoziţia porneşte de la constatarea slabei cunoaşteri a acestei boli de către membrii reţelei de pediatrie din ţară.

Incidenţa şi prevalenţa DZ de tip 1 variază mult de la etnie la etnie, fapt atribuit bazei genetice particulare care operează în diferite populaţii. Procentele raportate variază între 35-40/100 000/an în Finlanda şi între 1/100 000/an în Corea (fig.8.4). România cu o medie de 3/100 000/an se clasează printre cele mai mici din Europa.

O particularitate a incidenţei DZ de tip 1 în România constă în absenţa vârfului înregistrat în cele mai multe dintre populaţii în jurul vârstei de 14-16 ani. Faţă de Danemarca sau Suedia, de exemplu, România are o curbă a incidenţei la diverse vârste, net diferită (fig.8.5).

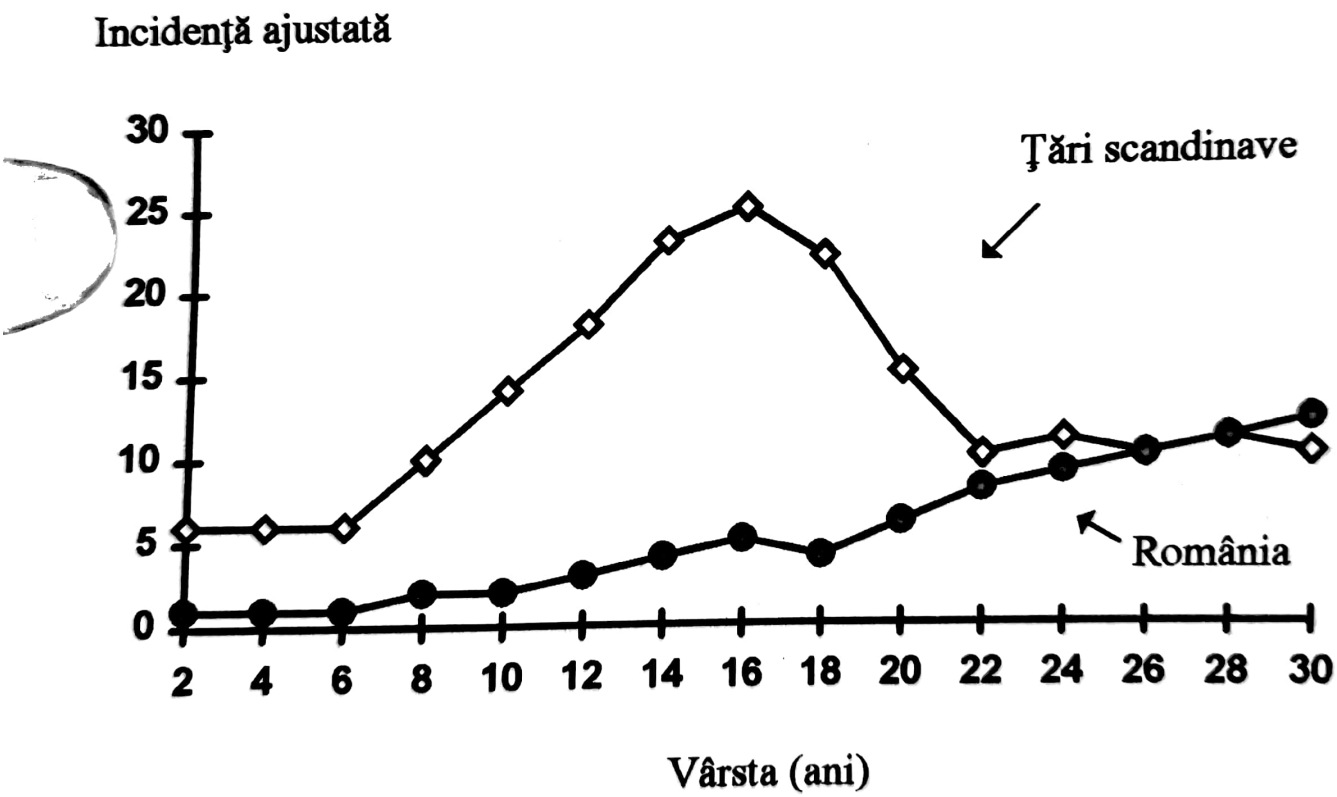


Fig. 8.5. *Incidenţa DZ de tip 1 ajustată pe grupe de vârstă comparativ în ţările scandinave faţă de România*

8.5. Diabetul zaharat de tip 1 şi antigenele HLA (259, 276, 362, 432, 433, 434, LP 219)

Antigenele HLA sunt codificate în câteva zone ale braţului scurt al cromozomului 6, unde sunt identificate 3 zone distincte: clasa locusurilor I,

Scanned with OKEN Scanner

unde sunt codificate antigenele claselor A, B şi C (importante pentru compatibiliatea transplantării de organe); clasa II (HLA-DR, DQ şi DP) codifică proteinele implicate în răspunsul imun, depenedent de limfocitele T; clasa III codifică o serie de proteine, printre care şi complementul seric.

S-a constatat că între DZ de tip 1 şi unele grupe HLA din clasele B şi DR, există o asociere frecventă. Cel mai des întâlnite în această formă de diabet sunt tipurile DR3 şi DR4.

Riscul cumulativ pentru DZ de tip 1 la persoanele din SUA care nu au prezente nici DR3, nici DR4 este de numai 0,11%; când sunt prezente DR3 sau DR4, riscul creşte la 1,58%; dacă ambele antigene sunt prezente (DR3 + DR4), riscul atinge 5,11% (fig.8.6).

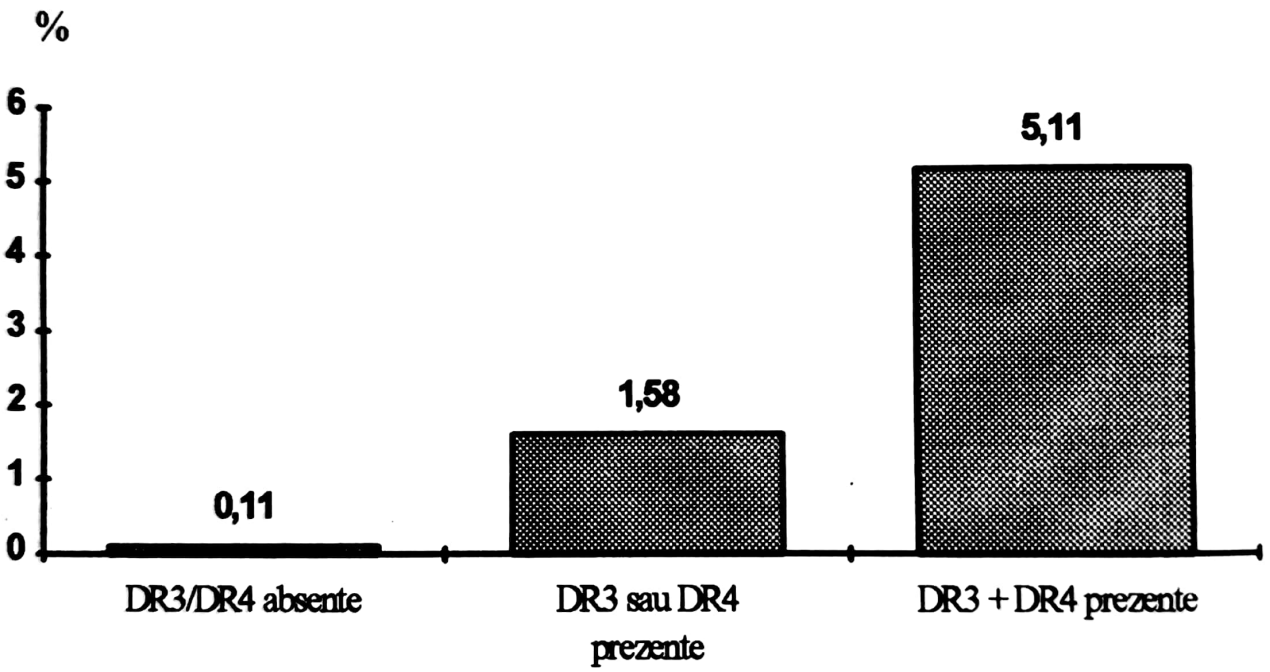


Fig.8.6.*Riscul cumulativ pentru DZ de tip 1 în funcţie de prezenţa diferitelor asocieri HLA*

De remarcat că, deşi riscul pentru DZ de tip 1 este substanţial influenţat de prezenţa unor grupe HLA, numai un mic procent din cei care sunt purtătorii chiar şi a celei mai diabetogene configuraţii (DR3 + DR4) vor dezvolta această boală în timpul vieţii. Această configuraţie diabetogenă se întâlneşte în circa 3% din populaţia generală, reprezentând însă 40% din cei care vor face DZ de tip 1. Acest lucru demonstrează complexitatea mare a geneticii diabetului zaharat. De altfel studii recente au identificat cel puţin 16 gene diferite implicate în etiopatogenia DZ de tip 1 care au fost notate de

Scanned with OKEN Scanner

la IDDM1la IDDM16. Cu siguranţă numărul genelor implicate este mult mai mare.Contribuţia lor individuală poate fi foarte mare sau foarte mică.

8.6. Epidemiologia DZ de tip 2 (141, 235, 249, 485, LP 26, 52, 70, 85, 91, 108, 219)

Prevalenţa *reală* a DZ de tip 2 în populaţia din România este de circa 5%, faţă de numărul pacienţilor *cunoscuţi*, care nu depăşeşte 2% din populaţie. Cele mai multe cazuri necunoscute se înregistrează la vârstele mai înaintate (fig.8.7). Această realitate este demonstrată de procentele mari de DZ de tip 2 sau de toleranţă alterată la glucoză înregistrată în studiile populaţionale. Ea explică frecvenţa mare a descoperirii bolii cu ocazia unui accident vascular major: infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

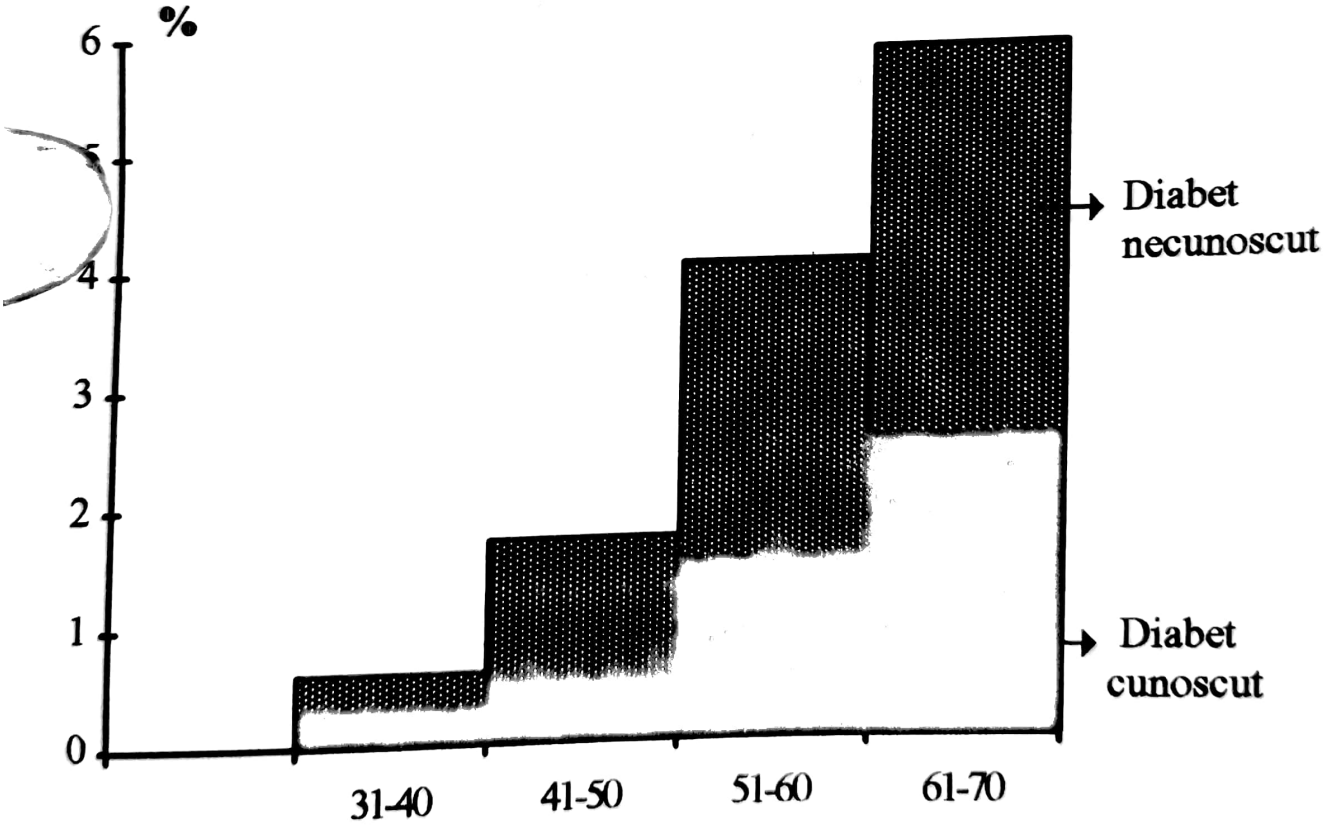


Fig.8.7. *La vârstele mai înaintate, procentul diabetului nedepistat în populaţia generală creşte procentual, fiind mai mare decât cel cunoscut*

Spre deosebire de distribuţia quasi-egală a DZ de tip 1 de-a lungul vieţii, tipul 2 de diabet prezintă un model specific. Foarte rar întîlnit înainte de 20 de ani, rar între 20 şi 40 de ani, cu o creştere bruscă între 40 şi 60 de

Scanned with OKEN Scanner

ani, atingând maximum între 60 şi 70 de ani, după care curba scade la fel de brusc (fig.8.2).

Datele noastre, analizate pe ultimele 4 decade, indică o continuă deviere la dreapta a incidenţei maxime care a crescut progresiv de la 55, la 60 şi apoi la 65 de ani (fig.8.8).

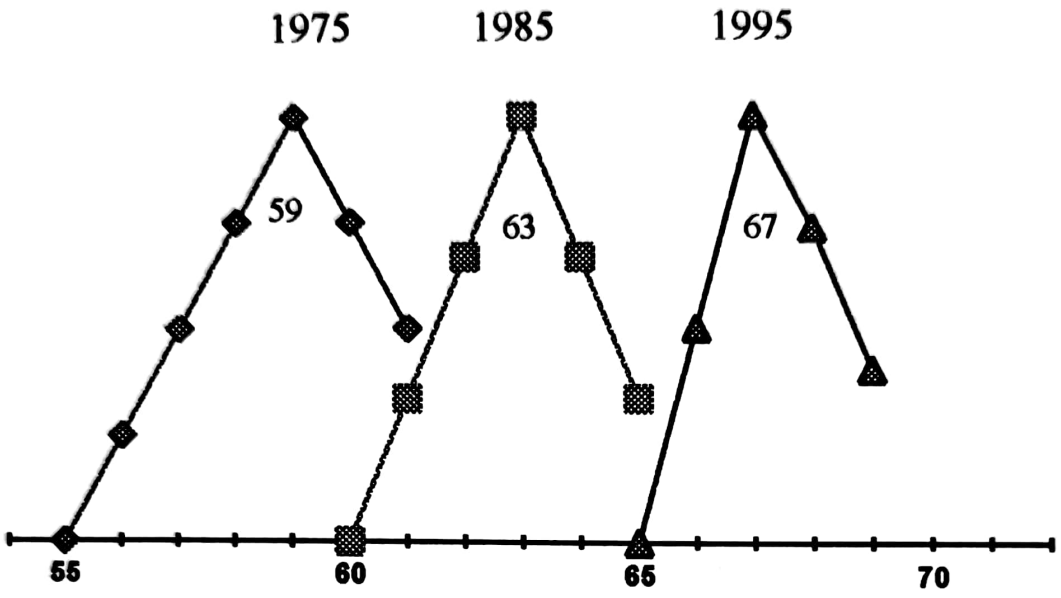


Fig.8.8. *Deplasarea la dreapta (către vârste mai înaintate) a prevalenţei maxime a DZ de tip 2*

Spre deosebire de DZ de tip 1, la care în Centrul din Bucureşti nu s-a înregistrat o creştere semnificativă în ultimele decade, pentru DZ de tip 2 această creştere a fost impresionantă (fig.8.9).

Tendinţa incidenţei

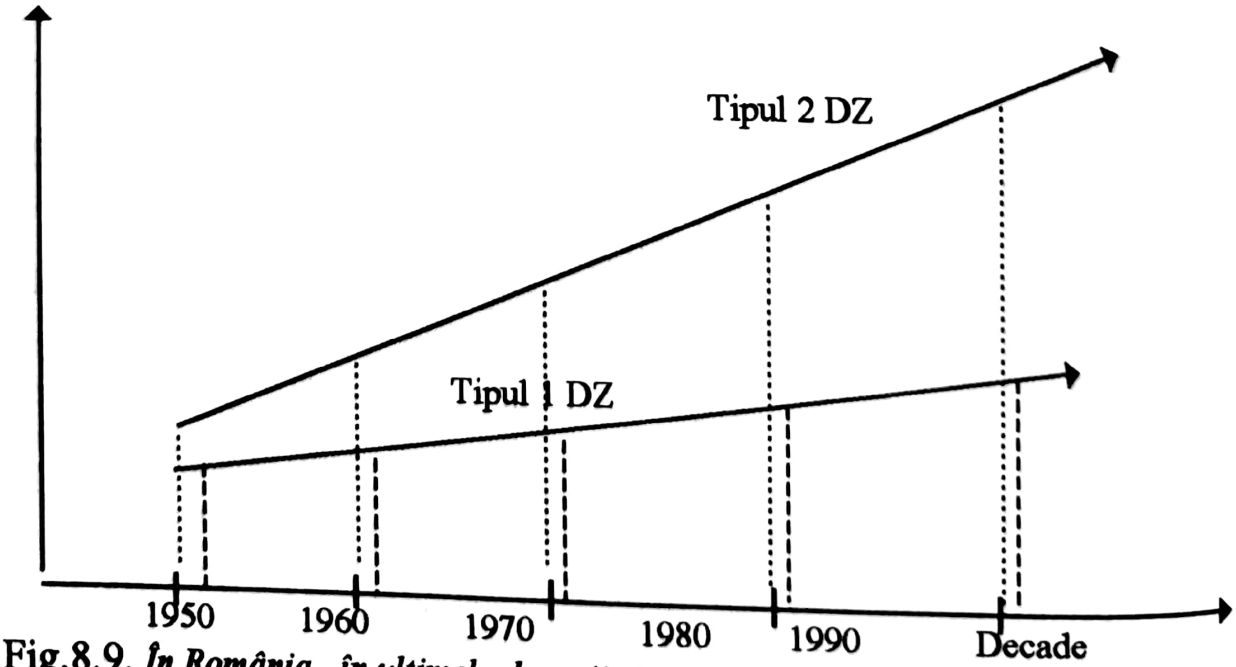


Fig.8.9. *În România, în ultimele decenii, incidenţa DZ de tip 2 a fost în creştere, iar cea de tip 1 a rămas relativ stabilă*

Scanned with OKEN Scanner

Dacă se face excepţie de frecvenţa mare înregistrată în unele grupe etnice restrânse din unele ţări (50% la indienii Pima, sau la 40% la aborigenii micronezieni), prevalenţa DZ de tip 2 nu depăşeşte în nici o ţară 10% din populaţie, ea situându-se, de regulă, sub 5%.

8.7. Epidemiologia insulino-dependenţei secundare (437, 485, 486, LP 14, 52, 70, 91, 219)

Un procent de circa 15% din pacienţii diabetici înregistraţi iniţial ca diabetici insulino-independenţi, devin pe parcurs insulino-dependenţi sau insulino-trataţi. Într-o analiză efectuată pe 1000 diabetici, urmăriţi timp de 20 de ani, am putut constata că circa 1% din pacienţii înregistraţi iniţial cu DZ de tip 2, sunt ulterior trecuţi pe insulină (fig.8.10). Faţă de procentul diabeticilor primari insulino-dependenţi, de 7% înregistraţi la debutul bolii, acesta creşte la 23% după 20 de ani de evoluţie a bolii.

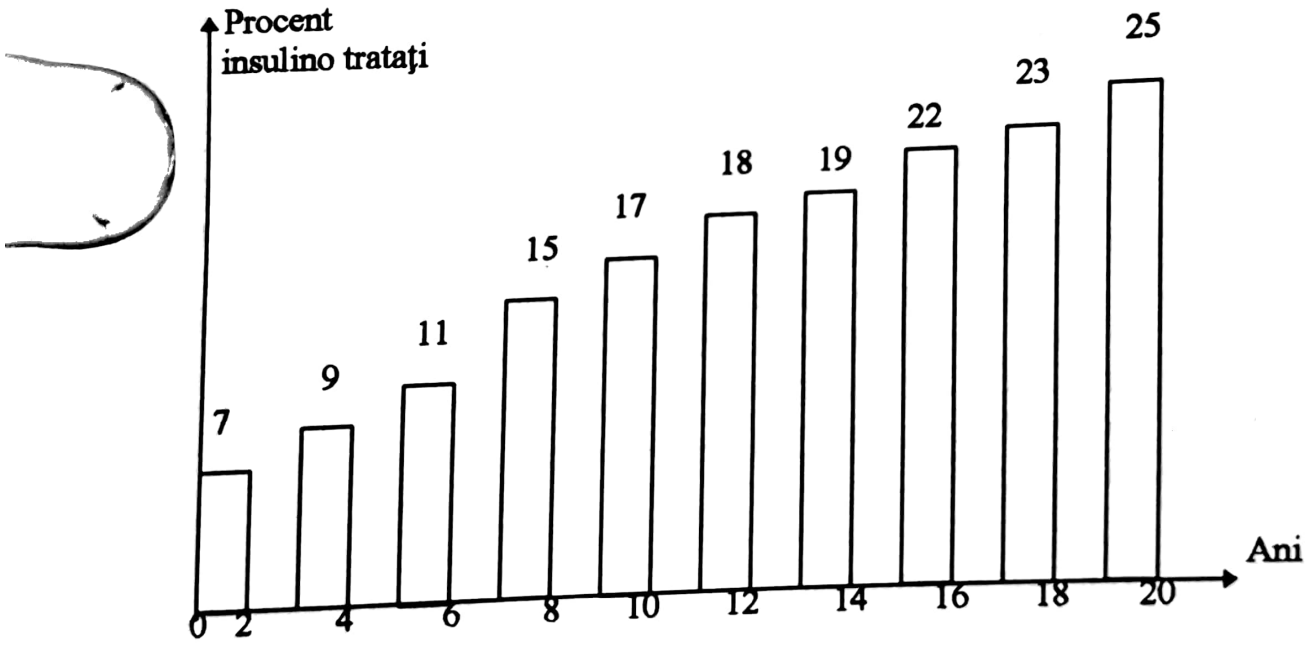


Fig.8.10. *Faţă de procentul de 7% a insulino-dependenţei primare, anual circa 1% din diabeticii de tip 2 devin insulino-trataţi*

Datorită acestei evoluţii şi ţinând seama de dispariţia unor cazuri cu DZ de tip 1 la vârstă relativ tânără, pe ansamblul diabeticilor înregistraţi în Centrul din Bucureşti, 14-18% din cazuri sunt insulino-tratate, restul rămânând în grupa DZ de tip 2. Acest procent este mai mic faţă de ţările vest-europene unde introducerea insulinoterapiei se face mai precoce în vederea obţinerii unui echilibru metabolic cât mai bun.

Scanned with OKEN Scanner

8.8. Epidemiologia complicaţiilor cronice (340, 485, 486, LP 172, 174, 177, 179, 182, 202, 213, 214, 219, 223, 228)

Un pacient diabetic fără complicaţii cronice poate fi considerat un "diabetic sănătos". Aceştia se află în categoria pacienţilor cu "costuri mici" de îngrijire. Menţinuţi astfel, supravieţuirea lor este comparabilă cu cea a nediabeticilor. Dimpotrivă, apariţia complicaţiilor cronice creşte substanţial costul îngrijirii şi scade calitatea vieţii active (vezi cap.39).

Complicaţiile cronice diabetice nu sunt "simetrice", adică nu apar la toţi diabeticii cu o frecvenţă asemănătoare, iar la acelaşi diabetic unele complicaţii pot fi mai importante decât altele. Există unele cazuri în care pot fi întâlnite 3 sau 4 complicaţii cronice, după cum există şi cazuri în care una dintre complicaţii domină tabloul clinic, celelalte fiind absente sau discret exprimate.

Nefropatia diabetică este o complicaţie cronică ce se întâlneşte în anumite forme de diabet, dar care caracterizează, în primul rând, tipul 1 de boală. Există o predispoziţie genetică pentru această complicaţie (frecvenţă mai mare la descendenţii diabetici ai pacienţilor diabetici care au prezentat şi ei nefropatie; mai frecventă printre diabeticii având părinţi hipertensivi).

Această predispoziţie determină un model particular al incidenţei nefropatiei, care indică instalarea afectării renale clinic manifeste după 5 ani de evoluţie, urmată de creşterea relativ bruscă a numărului de cazuri noi, atingând la 10 ani de durată a bolii 25 de cazuri noi/an/1000 diabetici. Numărul anual al cazurilor noi scade apoi progresiv, ajungând după 20 de ani să se stabilizeze la circa 10 cazuri noi/an/1000 diabetici (fig. A). Riscul cumulat al nefropatiei face ca procentul de pacienţi cu această complicaţie să atingă 20% după 15 ani, 25% după 20 ani, 30% după 25 ani şi 35% după 40 ani (fig.8.11A şi B).

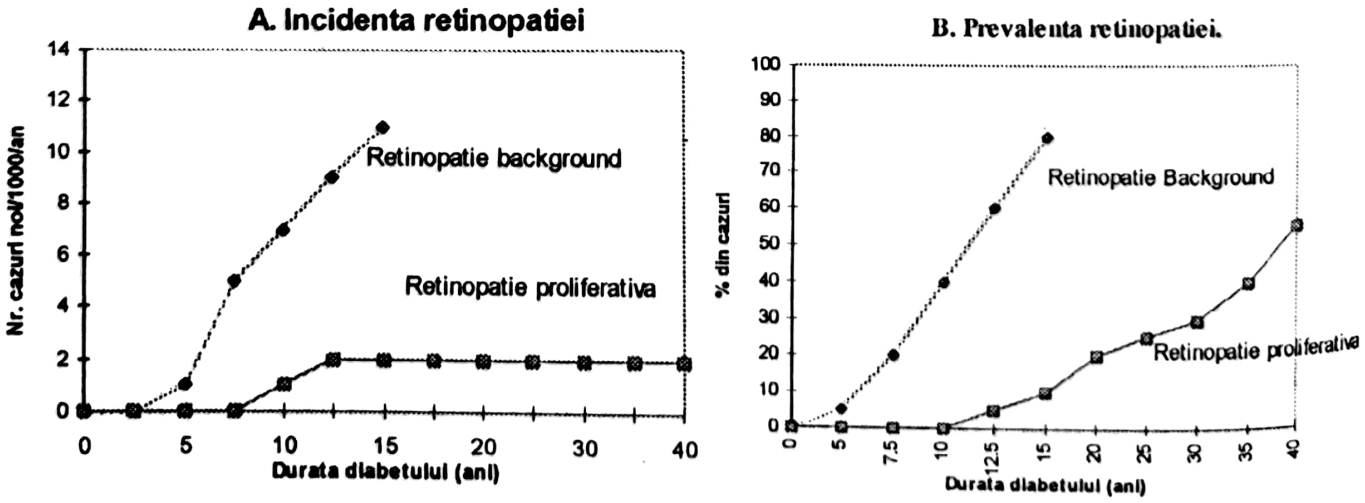


Fig.8.11. *Incidenţa (A) şi prevalenţa (B) nefropatiei diabetice la pacienţii cu DZ de tip 1*

Scanned with OKEN Scanner

Datele privind incidenţa şi prevalenţa complicaţiilor renale în DZ de tip 2 sunt mai sărace. Totuşi, la o durată de evoluţie asemănătoare, leziunile renale înregistrate la această grupă de pacienţi par a fi la fel de importante ca în DZ de tip 1.

Nu toate cazurile de nefropatie ajung în stadiul de insuficienţă renală cronică. Procentul lor a diminuat cu timpul, datorită eficienţei crescute a tratamentelor moderne asupra echilibrului bolii. Dintre cele care ajung în acest stadiu, unele prezintă deja complicaţii macrovasculare importante, care scad eficienţa (şi indicaţia) dializei extrarenale.

Retinopatia diabetică, inclusă printre complicaţiile micro-angiopatice, nu are totuşi o evoluţie paralelă şi simetrică cu cea a nefropatiei, aşa cum s-a susţinut multă vreme. În plus, *retinopatia proliferativă* (care prezintă un risc mare de orbire) are o incidenţă şi o evoluţie particulară faţă de retinopatia "*background*". Aceasta din urmă are o incidenţă anuală care creşte de la 2%/an (după 3 ani de la debut) la 5%/an (după 5 ani) şi la 10%/an (după 10 ani). Aceasta face ca după 15 ani de evoluţie, 90% dintre diabetici să prezinte retinopatie "background". Dimpotrivă, retinopatia proliferativă apare după 10-15 ani de evoluţie, când atinge ritmul de 3%/an, rămânând apoi la acest nivel, astfel încât prevalenţa ei îmbracă un aspect linear: 10%, după 15 ani; 20%, după 20 ani; 40%, după 30 ani; 55%, după 40 ani (fig.8.12.A şi B).

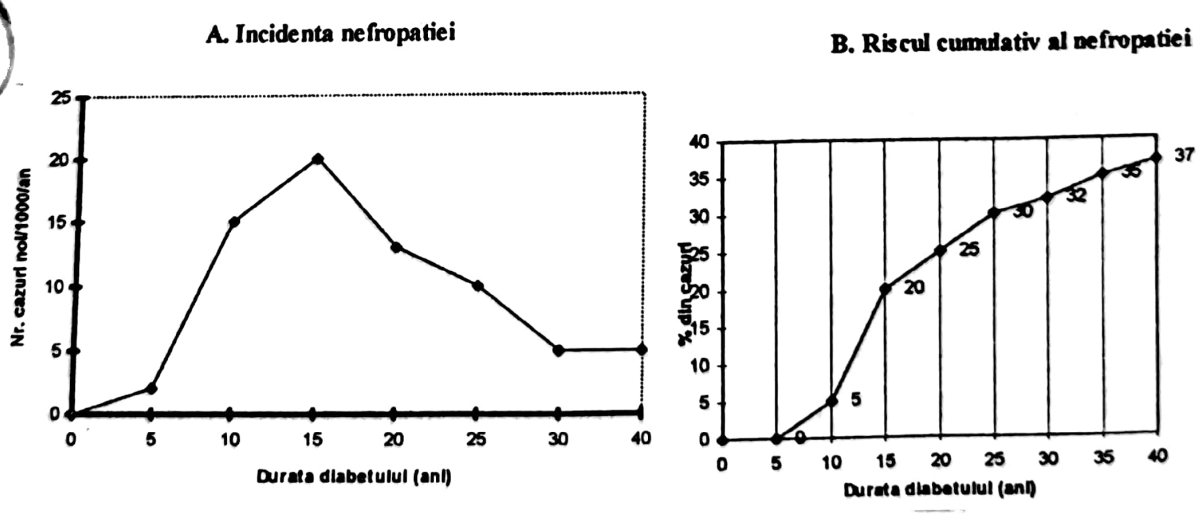


Fig.8.12. *Incidenţa (A) şi prevalenţa (B) a celor două forme de retinopatie: proliferativă şi "background"*

Neuropatia diabetică, definită prin alterarea a cel puţin 2 parametri electrofiziologici (vezi cap.18), se întâlneşte, conform datelor noastre, în procente care variază între 5% în DZ de tip 1, şi 15% în DZ de tip 2, sub 5 ani de evoluţie de la diagnosticul bolii. Procentul atinge 10% în tipul 1 şi

Scanned with OKEN Scanner

20% în tipul 2 de DZ după 10 ani de evoluţie; 15% în DZ tip 1 şi 45% în DZ de tip 2 după 20 de ani de evoluţie, şi la 20% în DZ de tip 1 şi 60% DZ de tip 2, după 25 de ani de evoluţie (fig.8.13).

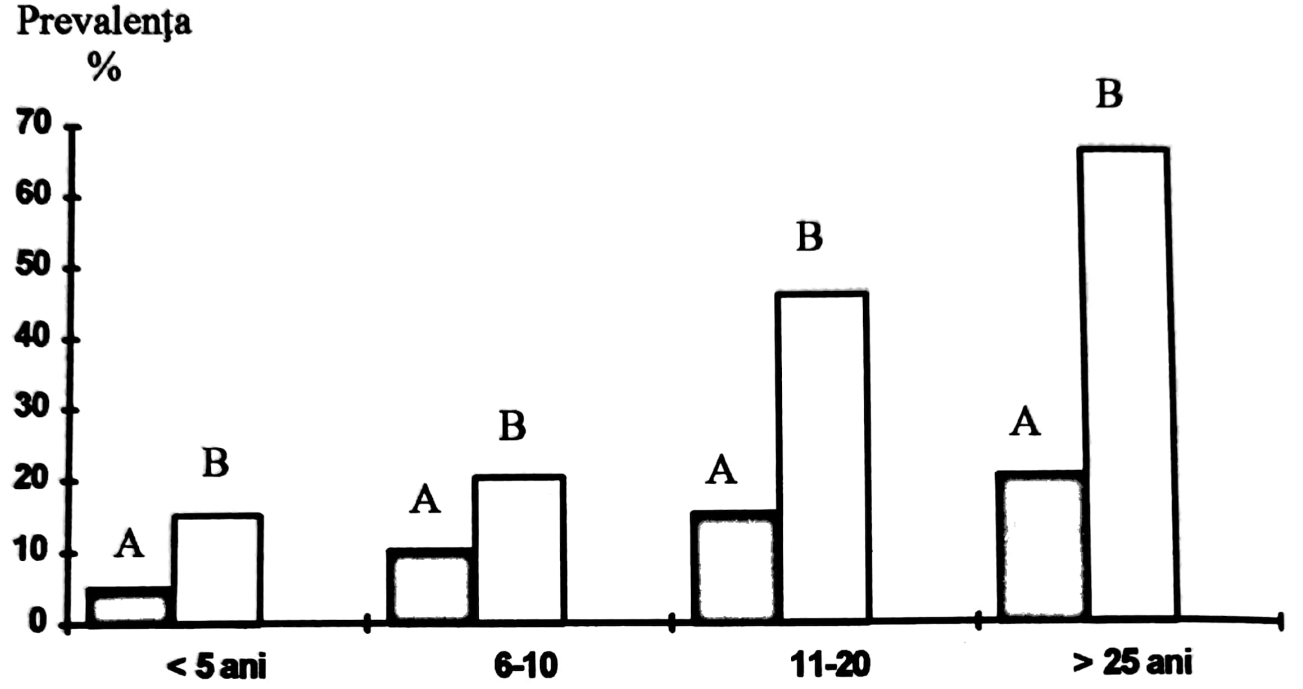


Fig.8.13. *Prevalenţa neuropatiei diabetice în tipul 1 (A) şi tipul 2 (B) de DZ în funcţie de durata de evoluţie a bolii*

Gangrena diabetică şi **amputaţiile** piciorului (indiferent de nivel) sunt apreciate, în populaţia noastră la 7/1000 diabetici/an. Numărul amputaţiilor datorate gangrenei predominant neuropate (85% din cazuri), poate scădea în mod spectaculos introducând în practica medicală un program simplu de educare a pacienţilor aflaţi la risc pentru leziuni trofice datorită hiposensibilităţii secundare neuropatiei. Complicaţia se întâlneşte mai frecvent în tipul 2 DZ la bărbaţi, şi la vârstele mai înaintate.

Cardiopatia ischemică şi **boala cerebro-vasculară,** incluse în macroangiopatia diabetică, se întâlnesc frecvent la pacienţii diabetici, în ambele forme de boală. Efectul vârstei influenţează mult incidenţa acestei complicaţii, care creşte progresiv cu durata de evoluţie a bolii. Trebuie ştiut, totuşi, că nu se pot compara 10 ani de evoluţie a bolii la un diabetic de 60 de ani (DZ de tip 2 cu debut la 50 de ani) cu 10 ani de evoluţie la un diabetic de 30 de ani (DZ de tip 1 cu debut la 20 de ani).

Aproximativ 80% din pacienţii cu DZ de tip 2 mor prin complicaţii cardio-vasculare, în care sunt incluse şi accidentele vasculare cerebrale. Frecvenţa mare a acestei complicaţii este o caracteristică a pacienţilor diabetici din ţara noastră. În studiul EURODIAB, Centrul din Bucureşti a prezentat cea mai mare prevalenţă a bolilor cardiovasculare, de 18% faţă de

Scanned with OKEN Scanner

13% în Anglia, 14% la Viena, 8% la Roma, 6% în Luxemburg şi 3% la Cagliari. Riscul relativ pentru bolile vasculare creşte de la 2,5% (arteriopatia periferică) până la 3,5% pentru boala coronariană (fig. 8.14).

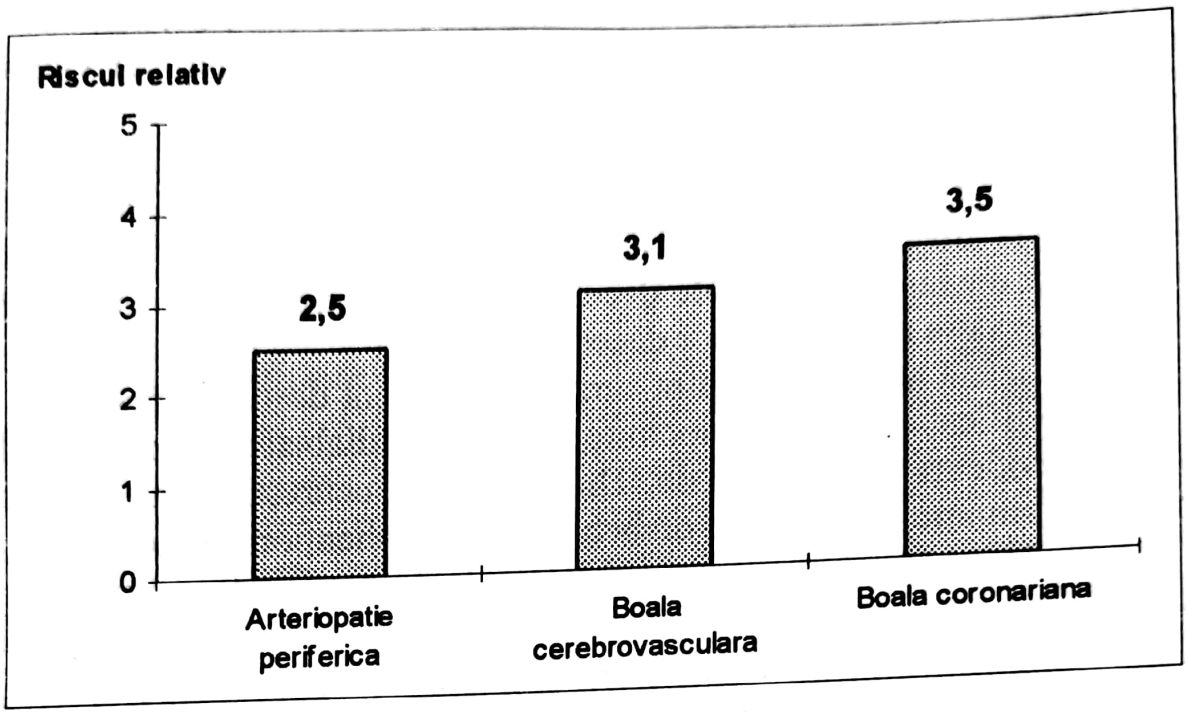


Fig.8.14. *Riscul relativ pentru complicaţiile macrovasculare la pacienţii diabetici.*

8.9. Mortalitatea în DZ (340, 454, 485, 486, LP 148, 161, 165, 219)

Studiul mortalităţii în DZ întâmpină dificultăţi mari, întrucât certificatele de deces eliberate conţin de multe ori erori de diagnostic, notându-se drept cauză de deces, "cauza imediată", care este considerată, de regulă, complicaţia cardiovasculară a diabetului zaharat. DZ este menţionat fie la cauza iniţială, fie la bolile asociate.

Iată un exemplu de greşeală de raportare: Un pacient diabetic devine pe parcurs hipertensiv, şi în final decedează prin infarct miocardic asociat cu tulburări de ritm grave. Diagnosticul înscris în certificat apare, de regulă, astfel:

Colaps cardiovascular.
Fibrilaţie ventriculară
Infarct miocardic acut
Hipertensiune arterială
Diabet zaharat.

În acest fel, cauza reală, adică diabetul, cade pe ultimul plan, trecând în frunte complicaţia acută cardiovasculară. În lucrarea noastră (Studiul EURODIAB) publicată în Int. J. Epidemiol. 22:116, 1993, rata mortalităţii prin diabet, standardizată pentru vârstă, raportată în 8 ţări, a variat între

Scanned with OKEN Scanner

3,5/100000 (Irlanda de Nord) şi 29,7/100000 (Olanda). România este înscrisă cu 8,9/100000. Această diferenţă mare în raportarea mortalităţii în diferite ţări este dată de diferenţele înregistrate în: (1) prevalenţa diabetului; (2) istoria naturală a bolii; (3) calitatea îngrijirii diabetului; (4) sistemul de înregistrare al mortalităţii; (5) tipul certificatelor de deces; (6) calitatea medicului care completează certificatul de deces; şi (7) modul de codificare al instituţiilor care înregistrează mortalitatea.

În 1994 am întreprins o amplă acţiune de analiză a mortalităţii înregistrate la diabeticii la care a putut fi documentat decesul, pe baza următoarelor surse: certificate de deces; rapoartele centrelor de statistică şi foile de observaţie ale pacienţilor decedaţi în spital.

Analizând numai o singură sursă, erorile sunt destul de mari. Astfel, din 7408 certificate de deces întocmite la pacienţii diabetici cunoscuţi, adică aflaţi în evidenţa Centrului de Diabet din Bucureşti, s-a înregistrat următoarea situaţie paradoxală: diabetul nu a fost menţionat deloc în 70,4% din cazuri; în 29,6% din cazuri, diabetul a fost menţionat ca fiind "cauza secundară".

Analizând 609 cazuri decedate în spital (37,7% bărbaţi şi 62,3% femei; 53,6% insulino-trataţi şi 46,3% insulino-independenţi), s-a constatat că un procent de 11,3% au fost anterior necunoscuţi ca diabetici, decedând de regulă în comă diabetică inaugurală, fie cetoacidotică, fie hiperosmolară. Pe ansamblu, durata de supravieţuire după debutul bolii a fost de 14,6 ani pentru diabeticii insulino-trataţi şi de 12,3 ani pentru cei insulino-independenţi. Vârsta medie la deces a fost 59,1 ani pentru bărbaţi, şi 63,2 ani pentru femei. Cauzele de deces au fost în ordine: insuficienţa renală 22%, complicaţii cardiace 21%, accident vascular cerebral 20%, infecţii severe 11%, comă diabetică 8% şi alte cauze 15,9%. Evident, structura cauzei acestor decese este diferită la cei care decedează în spital, faţă de cei care decedează în afara spitalului.

Speranţa de viaţă a pacienţilor diabetici reprezintă cel mai important indicator *global* al calităţii îngrijirii acestor bolnavi. Această speranţă de viaţă variază în funcţie de vârsta de debut a diabetului (fig.8.15). În ciuda progreselor terapeutice înregistrate atât pentru tipul 1, cât şi pentru tipul 2 de diabet, durata medie de supravieţuire a acestor pacienţi continuă să fie cu circa 10 ani mai mică decât a persoanelor nediabetice. Acest lucru se datoreşte în mare măsură organizării încă defectuoase a îngrijirii pacienţilor diabetici, datorită subdimensionării cu personal medical a centrelor de diabet din ţară. Scăderea speranţei de viaţă este cu atât mai mare cu cât vârsta de debut a DZ este mai mică.

Scanned with OKEN Scanner

Cea mai afectată grupă este cea cuprinsă între 0 şi 14 ani, întrucât problemele pe care le ridică pacienţii la această vârstă sunt deosebit de dificil de rezolvat.

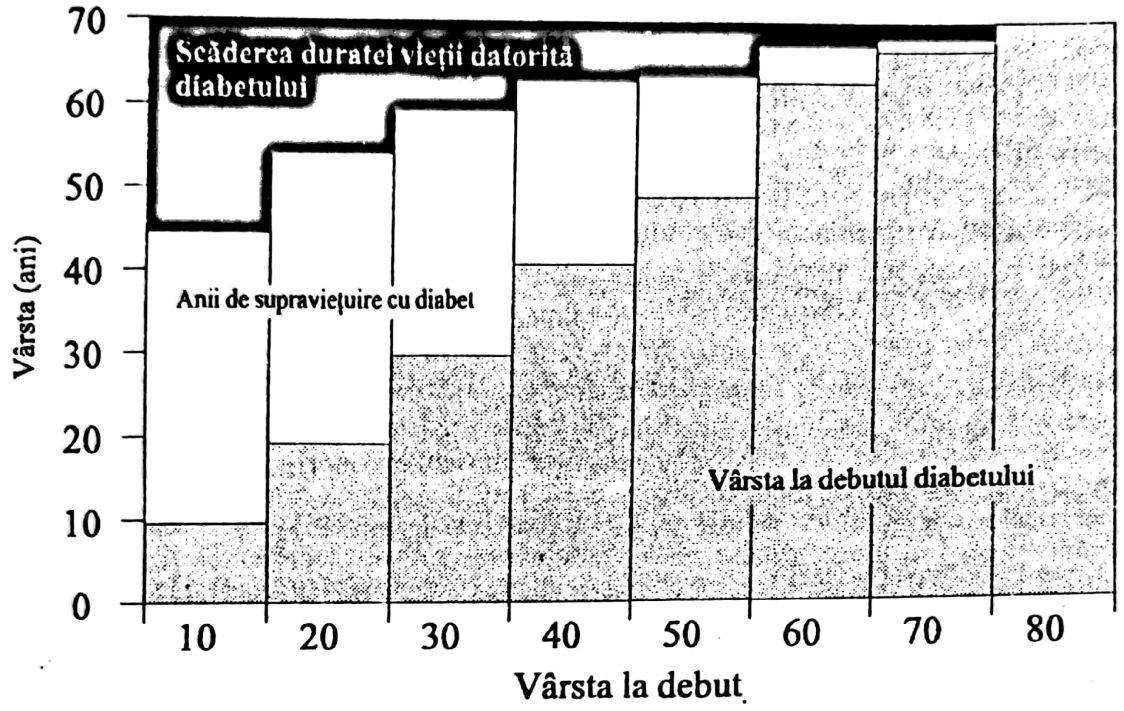


Fig.8.15. *Speranţa de viaţă a pacienţilor diabetici în România în funcţie de vârsta de debut a bolii şi implicit a tipului de diabet.*

După cum se observă, analiza mortalităţii trebuie să ţină cont de grupa de pacienţii analizată.

În *tipul 1 de diabet*, există un procent mic de cazuri (circa 3%) la care decesul se înregistrează în comă diabetică inaugurală. Este posibil ca acest procent să fie încă şi mai mare, întrucât unele dintre ele nu ajung să fie incluse în registrul de diabet. Aceste cazuri ar putea fi identificate în foile de observaţie din spitalele unde a survenit decesul. Evident, există şi cazuri în care pacientul, necunoscut ca diabetic, decedează în "comă de etiologie neprecizată".

Cazuri sporadice de deces se înregistrează apoi fie datorită comei diabetice cetoacidotice, fie unei come hipoglicemice, fie, mai rar, unei infecţii severe sau a unei afecţiuni chirurgicale la care nu s-a intervenit la timp.

Cel mai mare procent de decese se înregistrează însă după 15-20 de ani de evoluţie a bolii, majoritatea acestora survenind prin insuficienţă renală cronică sau complicaţii cardiovasculare.

Totuşi, chiar şi la grupa de vârstă 0-14 ani, durata de supravieţuire după debutul bolii a crescut, în ţara noastră, de la 3 ani în 1942, la peste

Scanned with OKEN Scanner

35 de ani în prezent (Fig.8.16). La grupele de vârstă mai înaintate, dominate procentual de DZ de tip 2, durata de supravieţuire scade cu creşterea vârstei la care a debutat boala.

Un procent de 25-30% dintre diabeticii de tip 1 cu debut după vârsta de 10 ani, pot supravieţui 30, 40 sau 50 de ani, fără a prezenta complicaţii majore renale, oculare sau cardiovasculare. De cele mai multe ori, echilibrul metabolic al acestor pacienţi a fost bun, iar gradul de activitate fizică important. Într-o statistică personală, însumând 130 asemenea cazuri, cu debut al bolii între 10 şi 40 de ani, şi care după 25-50 ani se aflau în viaţă, am putut constata trei caracteristici: educaţie corespunzătoare; un comportament de autoconservare; un grad de activitate fizică important.

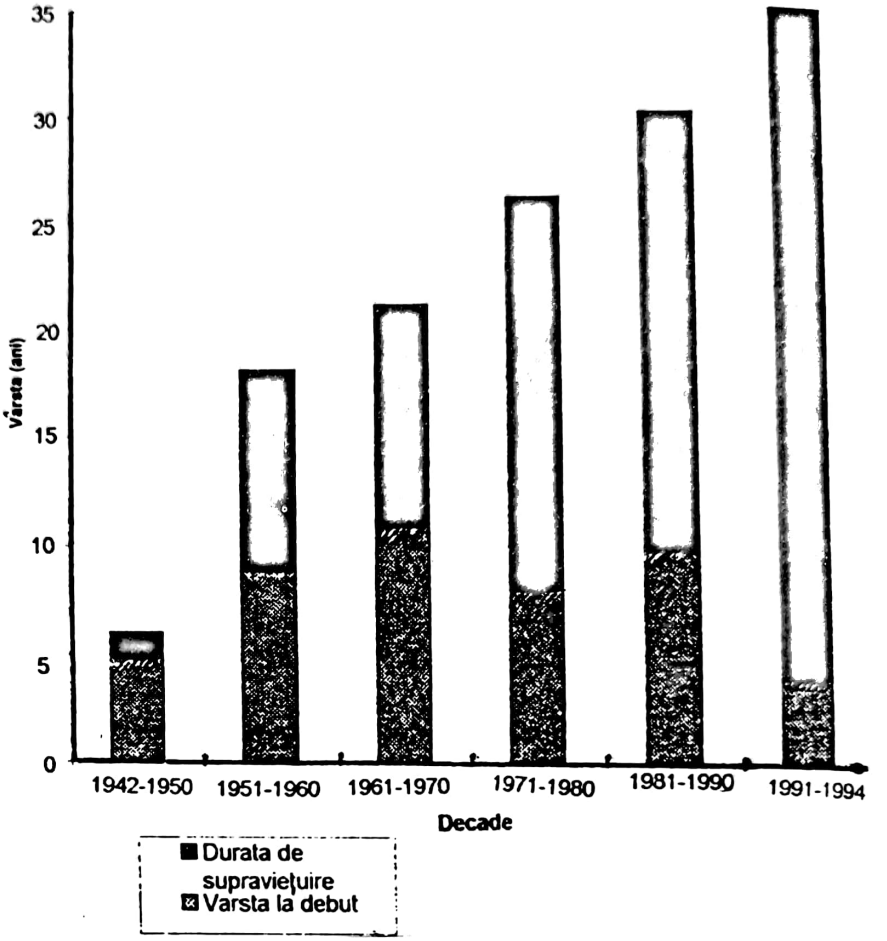


Fig.8.16. *Durata medie de supravieţuire a pacienţilor diabetici cu debut sub 14 ani a crescut progresiv până la 35 ani.*

În *DZ de tip 2* există un procent, de astă dată mai mare de cazuri, în care diagnosticul este ocazionat de un accident vascular major: infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral, complicate cu cetoacidoză severă, comă hiperosmolară sau acidoză lactică, şi în care mortalitatea este mare (circa 30% din cazuri în primele 7 zile de la internare).

Pentru pacienţii cu DZ de tip 2 descoperiţi datorită unei complicaţii cronice (gangrenă diabetică, retinopatie, neuropatie diabetică etc.), severitatea prognosticului depinde de stadiul şi caracterul evolutiv sau neevolutiv al complicaţiei. Media de supravieţuire a acestora este de 3-5 ani.

În fine, la diabeticii de tip 2 descoperiţi curând după debutul clinic al bolii şi corect trataţi, prognosticul este mult mai bun, durata de supravieţuire variind între 10 şi 20 de ani, în funcţie de eficienţa tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Motto:

"Secreţia de insulină este stimulată deopotrivă de compuşi glucidici, proteici şi lipidici. La rândul ei, insulina influenţează deopotrivă metabolismele proteic, glucidic şi lipidic"

PARTEA A TREIA

ETIOPATOGENIA ŞI CLINICA DIABETULUI ZAHARAT

Capitolul 9. ETIOPATOGENIA DZ DE TIP 1

Capitolul 10. ETIOPATOGENIA DZ DE TIP 2

Capitolul 11. INTERRELAŢIA ETIOPATOGENETICĂ OBEZITATE - DZ TIP 2

Capitolul 12. DIABETUL SECUNDAR

Capitolul 13. FORME PARTICULARE DE DIABET LA DIFERITE VÂRSTE

Capitolul 14. FORME CLINICE ALE DIABETULUI NECOMPLICAT

Scanned with OKEN Scanner

"Tratatul de Medicină Lancereuax-Paulescu"

Ed. Vigot, Paris, 1912

Din capitolul "**Pancreasul**", pag.925 - **Fiziologie**:

"II. Pe lângă rolul pe care-l joacă în pregătirea substanţelor alimentare în vederea absorbţiei - pancreasul mai îndeplineşte o funcţie la fel de importantă, prin care intervine în pregătirea acestor substanţe absorbabile, cu precădere a hidraţilor de carbon, pentru asimilarea acestora.

Lancereaux a fost cel care, în 1877, a evidenţiat această funcţie, până atunci doar bănuită, prin descrierea unei forme de diabet survenit la indivizi al căror pancreas era afectat de un proces morbid. El a considerat acest diabet, ca o consecinţă a supresiei funcţionale a pancreasului şi l-a numit DIABET PANCREATIC. (É. Lancereaux . Bull. Acad. Médecine, 1877, p.1215)

Abia cu doisprezece ani mai târziu, in 1889, doi fiziologi (von Mering şi Minkowski), practicând ablaţia totală a pancreasului la câini, au obţinut, la aceste animale o formă de diabet analog celui de la om şi au confirmat, într-o manieră experimentală, concluziile clinice ale lui Lancereaux.

Vom reveni mai târziu (pag.933) asupra diabetului pancreatic la om, iar acum ne vom mulţumi să raportăm câteva exprimente care ajută la elucidarea patogeniei acestui important sindrom, permiţând înţelegerea acestuia.

Ablaţia totală sau subtotală a pancreasului duce la apariţia unui diabet grav, constând dintr-o hiperglicemie considerabilă, azoturie şi polifagie. Cu toate că mănâncă mult, animalele operate slăbesc rapid şi sfârşesc prin a muri într-o stare de caşexie. Foarte adesea, cicatrizarea plăgilor este foarte lentă şi poate chiar să nu se producă de loc.

Ablaţia parţială a pancreasului nu determină diabet, dacă partea rămasă nu reprezintă mai puţin de a zecea parte din greutatea organului dar, dacă fragmentul nu atinge această dimensiune, se produce o glicozurie alimentară mai mult sau mai puţin abundentă, adică apariţia glucozei în urină, în special după un prânz bogat în hidraţi de carbon.

Ligatura şi rezecţia canalelor excretoare ale pancreasului nu sunt urmate de diabet. La fel se întâmplă după extirparea întregii porţiuni duodenale a organului, dacă fragmentul rămas în abdomen este suficient de voluminos - cu toate că el este lipsit de canalele excretoare care-i drenează secreţia în duoden. Rezultă de aici faptul că, diabetul nu este consecinţa defectului de pătrundere a sucului pancreatic în duoden; cu alte cuvinte nu este urmarea supresiei secreţiei exocrine a pancreasului.

În plus, dacă se face o grefă pancreatică în ţesutul subcutanat abdominal cu conservrea tuturor vaselor sanguine şi stabilirea unei legături între acestea şi circulaţia pielii, nu se produce diabet. Dar de îndată ce se extirpă grefa pancreatică subcutanată, va apărea glicozuria. Deci supresia secreţiei interne a pancreasului produce diabetul.

Aceste fapte experimentale dovedesc de asemenea că, leziunile plexurilor nervoase abdominale, ocazionate de operaţia de extirpare a pancreasului nu are nici un rol în geneza diabetului, după cum susţin unii autori".

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 9

ETIOPATOGENIA DZ DE TIP 1

9.1. Introducere (5, 29, 44, 52, 88, 93, 94, 126, 127, 134, 139, 164: LP 13, 21, 52, 88, 91, 122, 151,211, 218)

În 1912, Paulescu menţiona că apariţia diabetului zaharat este semnalată numai atunci când 90% din ţesutul pancreatic este distrus. În adevăr, datele recente arată ca în momentul apariţiei diabetului insulino-dependent, cea mai mare parte a celulelor β-pancreatice, secretoare de insulină, sunt distruse. Procesul distructiv este de natură imunologică, deşi "cauza primară" a procesului autoimun rămâne un subiect de cercetare. Totuşi, progresele înregistrate în acest domeniu în ultimele două decenii sunt remarcabile, întrucât la aceea vreme, pe baza simptomelor clinice, diabetul de tip 1 era considerat ca o boală cu instalare rapidă, de ordinul săptămânilor. În adevăr, studiile noastre arată că perioada "prediagnostică clinică" înregistrată la aceşti pacienţi este în medie de 3 săptămâni. Instalarea clinică a bolii este zgomotoasă şi are o evoluţie rapidă astfel încât sub vârsta de 20 ani, 2/3 din pacienţi sunt diagnosticaţi în cetoacidoză inaugurală, jumătate din aceştia din urmă fiind cetoacidoze diabetice severe.

Se acceptă în prezent că tipul 1 de diabet (diabetul insulino-dependent) este caracterizat din punct de vedere clinic prin prezenţa a cel puţin două din următoarele 4 criterii: (1) cetonurie semnificativă şi persistentă, neexplicată de alte cauze (post prelungit, vărsături repetate etc.); (2) vârstă la diagnostic mai mică de 40 de ani; (3) greutate sub 110% din greutatea ideală ce corespunde sexului şi vârstei respective şi (4) nevoia de tratament substitutiv cu insulină, fie imediat, fie cel mai târziu la un an de la diagnostic.

Caracteristic pentru această formă de boală este *distrucţia aproape completă* a celulelor ß-pancreatice, cu menţinerea celulelor A (secretoare de glucagon) şi D (secretoare de somatostatin). Există tendinţa de a include în tipul 1 de DZ numai *distrucţia autoimună* a celulelor β. Totuşi, indiferent de cauza distrucţiei β-celulare, forma clinică realizată este foarte asemănătoare. Pentru acest motiv, considerăm că un subtip al acestei forme trebuie să fie reprezentat de distrucţia ne-autoimună a celulelor β,

Scanned with OKEN Scanner

considerată a fi destul de frecventă după vârsta de 40 de ani. O distrucţie β-celulară ne-autoimună se mai întâlneşte şi în intoxicaţia cu Vacor (un rodenticid), cu Aloxan sau Streptozotocin. Acestea însă, fiind de *cauză cunoscută*, sunt descrise în cadrul diabetului secundar. Tot aici este inclus şi diabetul prezent în sindromul DIADMOAD (sindromul Wolfram) deşi, în acest din urmă caz, distrucţia β-celulară este tot de tip autoimun.

9.2. Modele de diabet la animal (485, 486, 487)

Cele mai multe studii experimentale legate de etiologia şi patofiziologia DZ au fost efectuate pe suşe de şoareci sau şobolani selectate de-a lungul timpului ca prezentând tulburări asemănătoare cu cele întâlnite în tipul 1 sau tipul 2 de diabet. Milioane de animale au fost utilizate pentru punerea în evidenţă a istoriei biochimice a complicaţiilor cronice diabetice ca şi pentru selectarea unor compuşi chimici, având ca destinaţie finală folosirea lor în tratamentul diabetului sau a complicaţiilor sale.

Utilizarea altor animale în studiul diabetului (maimuţe, bovine, porcine, peşti sau păsări) a fost mai rară. Totuşi, primele experimente care au revoluţionat diabetolgia modernă şi care au dus la descoperirea insulinei, au fost efectuate la câini. În curtea Facultăţii de Medicină din Bucureşti, în primele trei decenii ale secolului, a existat o mică clădire în care era adăpostită colonia de câini pe care Paulescu şi-a desfăşurat celebrele lui experimente.

Hiperglicemia spontană la animale reproduce în mare măsură cele două forme fundamentale de diabet, cel insulino-dependent (tipul 1) şi cel insulino-independent (tipul 2).

Tipul 2 de diabet este întâlnit la şaorecii *ob/ob* ori *db/db*, care prezintă grade variabile de obezitate sau hiperglicemie, asociate cu insulino-rezistenţă şi hiperinsulinism. Spectrul formelor clinice este mare, mergând de la obezitatea pură cu uşoară hiperglicemie, până la hiperglicemie severă cu un grad mic de obezitate. Aceasta din urmă face oarecum tranziţia către tipul 1 de diabet.

La şoarecii ob/ob se demonstrase prin circulaţia încrucişată lipsa unui factor de saţietate, care în ultimii ani a fost identificat în peptidul hormonal, denumit *leptină,* şi secretat de adipocite. Ea lipseşte la şoarecele obez, printr-o mutaţie în gena ce controlează transcrierea ei. S-a demonstrat că administrarea sa la aceşti şoareci este urmată rapid de inhibarea foamei, cu scăderea rapidă în greutate. Totuşi, mecanismul obezităţii la aceste

Scanned with OKEN Scanner

animale diferă de cel înregistrat la omul obez, la care leptina este receptată, dar receptorul său hipotalamic pare a fi alterat (vezi capitolul 11).

Tipul 1 de diabet este întâlnit la şobolanul slab, care prezintă o scădere marcată a funcţiei β-celulare. Formele tipice sunt întâlnite la şobolanul BB, la hamsterul chinez şi la o suşă de şoarece *db/db*. În unele cazuri, diabetul are o perioadă care seamănă cu cea întâlnită în tipul 2 de boală, pentru ca ulterior să apară insulino-deficienţa trădată de instalarea cetoacidozei. Dacă insulino-terapia nu este instituită, animalul moare.

O formă de hiperglicemie apare la şoarecele infestat cu varianta M a virusului encefalomiocarditic, demonstrând că o afectare β-celulară de natură infecţioasă, poate exista. Totuşi, participarea acestui factor etiologic în alte forme de diabet la animal sau la om nu a fost dovedită.

Avantajul major al studiului diabetului la animal decurge din ciclul scurt de viaţă a acestora, care permite studiul istoriei naturale a bolii la mai multe generaţii, în numai câţiva ani.

Dezavantajul major constă în faptul că datele experimentale obţinute la animal nu pot fi în mod automat extrapolate la om. Pentru acest motiv, unii autori se feresc să utilizeze expresia "*diabetul la animal*", preferând termenul de "*hiperglicemia spontană la animal*".

9.3. Evoluţia stadială a DZ de tip 1 (225, 237, 280, 320, 339, 345, 380, 388 ,423, 424, 433; LP 13, 67, 82, 88, 93)

Se ştie în prezent că perioada prediagnostică scurtă din DZ de tip 1 este vârful unui iceberg imens, numai parţial explorat de studiile imunogenetice moderne. Aceste studii prefigurează o evoluţie stadială, ce se poate întinde pe o durată de până la 10 ani, ocazional chiar mai mult. În

I - ani	II	III - luni, ani	IV - luni	V - ani
Predispoziţie genetică	Factor declanşator	Autoimunitate activă Anticorpi	Alterarea funcţiei β-secretoare	Diabet clinic manifest
95% sunt DR3/DR4		- GAD	- dispariţia fazei secretorii "precoce"	Hipoinsulin absolut
B8-CW7-A1		- ICA		
DR3		- IAA	- dispariţia caracterului pulsator al secreţiei de insulină	
B18-CW5		Citokine		
B15-CW3-A2				
DR4				
B40-CW3				

Fig. 9.1. *Etapele preclinice ale DZ de tip 1 pot depăşi uneori 10-15 ani*

Scanned with OKEN Scanner

acest interval de timp, după cum se vede în figura 9.1, boala trece prin mai multe faze: prezenţa unei predispoziţii genetice; intervenţia unui factor precipitant al procesului autoimun; distrucţia autoimună a celulelor β; afectarea primei faze a secreţiei insulinice; diabetul clinic manifest cu hiperglicemie francă şi distrucţia quasi-completă a celulelor β-pancreatice. Aceste 6 faze pot fi comprimate în trei etape distincte:

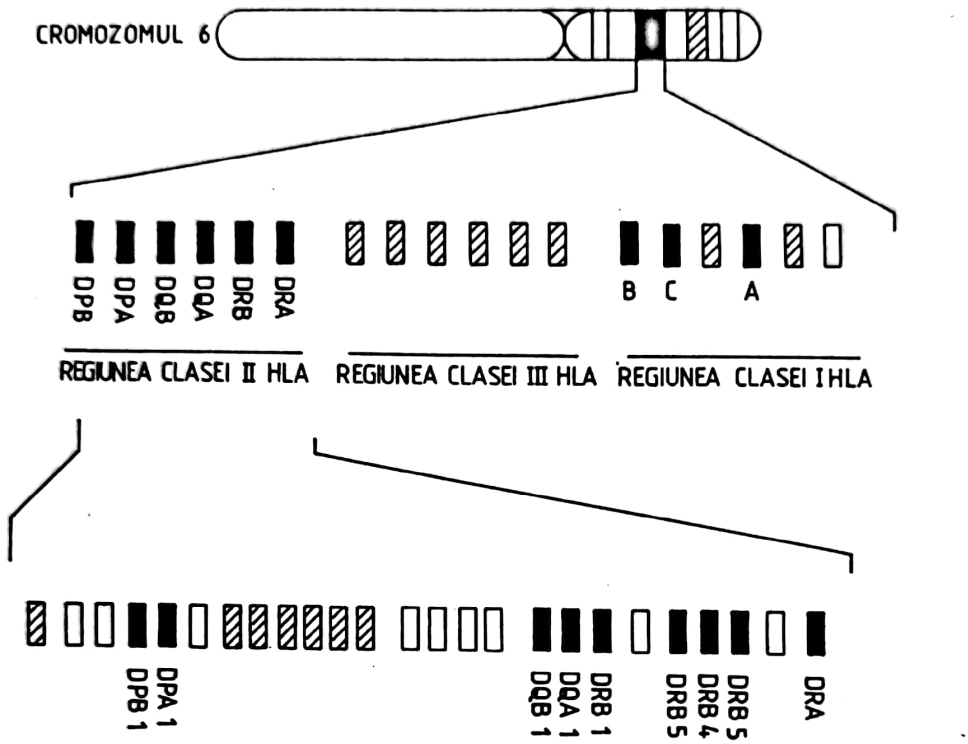


Fig. 9.2. *Sistemul HLA: casetele negre indică alelele diabetogene; haşurat, alelele legate de alte funcţii; casete albe, funcţie necunoscută*

(a) *Prima etapă* în apariţia diabetului de tip 1 este reprezentată de o *susceptibilitate genetică*, identificată cel mai ades prin prezenţa unor mutaţii în structura mai multor gene dintre care cele mai cunoscute sunt cele aparţinând sistemului HLA ("Human Leucocyte Antigen") - de care depinde reglarea răspunsului imun al organismului. Acest sistem se proiectează pe braţul scurt al cromozomului 6 (Fig.9.2). În cadrul lui, prezenţa unor markeri (locusuri) indică *susceptibilitatea* pentru diabet, după cum există şi markeri ce indică *protecţia* împotriva acestei boli (Tabelul 9.1).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 9.1. *Factorii de susceptibilitate şi factorii protectori pentru diabetul zaharat de tip I*

	Riscul relativ
Susceptibilitate	
DR3	2,8
DR4	3,3
DR3/DR4	51
DR3/DR4, DQW8	72
Protecţie	
DR2	0,2
DR5	0,3
DR2 (DRW15), DQW6	0,025

Nu intrăm în detaliile privind prezenţa şi complicatul sistem de notare al diferitelor alele, întrucât progresele în acest domeniu sunt atât de rapide încât, în momentul apariţiei acestei lucrări, alte date noi vor modifica concepţia genetică actuală.

Menţionăm aici că produşii genelor HLA sunt localizaţi în membrana unor celule şi sunt consideraţi ca zone de recunoaştere şi/sau programare a semnalelor ce iniţiază şi amplifică răspunsul imun al organismului. Totuşi, nu există nici o singură alelă HLA sau combinaţie de alele care să fie absolut specifică pentru susceptibilitate la tipul 1 de diabet. Numai o parte din persoanele susceptibile genetic vor dezvolta în viitor diabetul de tip 1. În ţările europene locusurile cele mai frecvente de susceptibilitate HLA sunt reprezentate de alelele DR3 şi DR4 sau de DR3/DR4, care se întâlnesc în circa 95% din pacienţii cu diabet de tip 1. În acelaşi timp însă, aceeaşi constelaţie genetică poate fi întâlnită la multe persoane care nu vor face niciodată boala. Pe de altă parte există alele în complexul major de histocompatibilitate, ce conferă protecţie împotriva apariţiei diabetului de tip 1. Acestea includ HLA-DR2 şi HLA-DQB1*0602. Aceste alele protectoare par să aibă dominanţă asupra alelelor de susceptibilitate. Studii recente au arătat că susceptibilitatea pentru DZ tip 1 este influenţată de substituirea acidului aspartic din poziţia 57 a lanţului polipeptidic ce formează alela DQB1 şi prezenţa argininei în poziţia 52 a lanţului polipeptidic a alelei DQA1.

Deşi antigenele HLA sunt în prezent singurii markeri de susceptibilitate recunoscuţi, există numeroase date ce rezultă din studiul diabetului la gemenii mono- şi heterozigoţi, precum şi din riscul apariţiei diabetului pentru fraţii şi surorile copiilor diabetici, care arată că susceptibilitatea genetică este numai în parte sub controlul alelelor HLA, alte gene putând participa ca bază genetică pentru apariţia uneia sau alteia din variantele de diabet zaharat de tip 1 cunoscute până în prezent. În ultimii

Scanned with OKEN Scanner

ani numărul genelor implicate în etiopatogenia DZ de tip 1 a crescut deja la 16, anticipându-se descoperirea unor noi gene diabetogene.

Modul în care acţionează diferitele alele HLA cu potenţial diabetogen este legat probabil de o "reacţie imună exagerată" faţă de unele antigene, de natură proteică şi de origine endogenă sau exogenă. Ar mai fi de notat aici faptul că, între *ereditate diabetică* şi *markeri genetici* pentru diabet există o diferenţă mare. Dacă ne referim la riscul apariţiei diabetului de tip 1 în funcţie de factorul ereditar şi asocierea acestuia cu markerii genetici aparţinând grupelor HLA, predictibilitatea apariţiei bolii este extrem de variabilă (Tabelul 9.2).

Tabelul 9.2. *Riscul pentru diabetul de tip 1 la diferite persoane*

Grupe de persoane	*Riscul (%)*
Persoane normale	0,4
Rude nediabetice ale pacienţilor cu DZ tip 1	
Părinţi	3
Descendenţi	6
cu afectarea tatălui	8
cu afectarea mamei	3
Fraţi	
gemeni identici	33
frate identic HLA	15
frate haploidentic HLA	5
frate neidentic HLA	1

Ţinând seama de slaba predictibilitate a diabetului de tip 1, mijloacele de depistare precoce a bolii sunt extrem de scăzute. Chiar dacă am lua în considerare factorii ereditari şi markerii imuno-genetici, vor putea fi diagnosticaţi mai precoce doar până la 10% din cei care în viitor vor face boala. Cu alte cuvinte, 90% din viitorii diabetici vor rămâne neidentificaţi. Aceasta nu justifică costurile extrem de mari pe care le presupune cercetarea sistematică a markerilor imuno-genetici, cu atât mai mult cu cât grupele HLA-DR sunt determinate din ser, în timp ce grupele HLA-DQ necesită analiza DNA din celulele nucleate.

Factorul autoimun pare a avea o contribuţie majoră în DZ de tip 1 apărut la vârste mici (sub 20 de ani). La aceştia, cu siguranţă, răspunsul distructiv β-celular este dirijat de "componenta umorală" a sistemului imun, dependent de grupele HLA ale cromozomului 6.

(b) *A doua etapă* a bolii presupune intervenţia unor *factori de mediu* (virali, toxici sau alimentari) care pot modifica structura proteinelor din compoziţia celulei β-pancreatice, astfel încât acestea pot deveni antigenice.

Scanned with OKEN Scanner

În consecinţă, împotriva lor vor fi produşi anticorpi, capabili să distrugă progresiv celulele pancreatice β-secretoare. Argumentul invocat pentru a susţine intervenţia factorilor de mediu este cel legat de studiul diabetului la gemenii monozigoţi, la care concordanţa pentru diabet se înscrie între 35 şi 50%. Dacă diabetul ar fi o boală pur genetică, rata de concordanţă ar trebui să se apropie de 100%. Totuşi, chiar la gemenii monozigoţi pot exista diferenţe de structură în una sau mai multe din cele peste 100.000 de gene care alcătuiesc genomul uman. Această etapă este mai mult o supoziţie, decât o realitate confirmată biologic. Nu este exclus ca procesul autoimun să se declanşeze "spontan".

(c) *A treia etapă* patogenetică este reprezentată de răspunsul inflamator de natură imună al insulelor Langerhans, manifestat prin procesul de *insulită*. Celulele care infiltrează insulele sunt reprezentate de monocite/macrofage şi limfocite T activate (fig. 9.3).

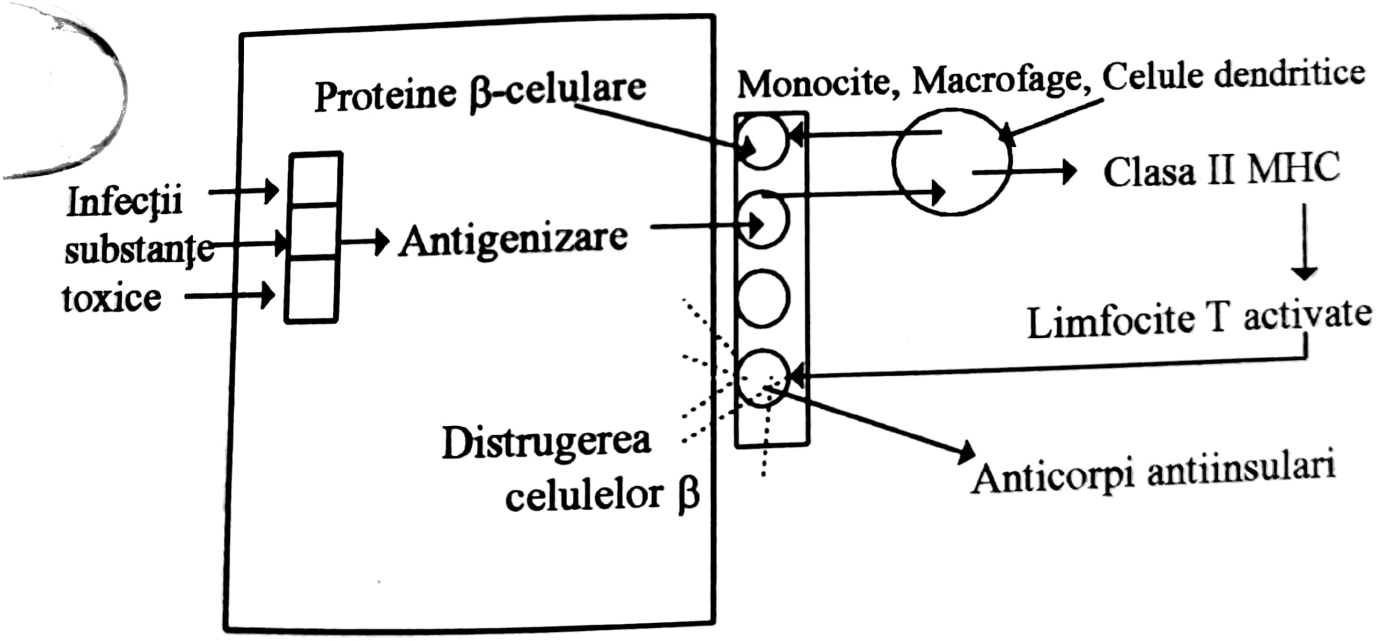


Fig. 9.3. *Reprezentarea schematică a activării procesului autoimunβ-distructiv*

În această perioadă pot fi puşi în evidenţă, în ser, *markerii imunologici* care includ: anticorpii antiinsulari citoplasmatici (detectaţi prin imunofluorescenţă), anticorpii anti-insulinici, anticorpii împotriva antigenului 64kD, numiţi şi anti-GAD - prescurtarea de la glutamic acid decarboxilază - şi mulţi alţii sugeraţi de unele studii (Tabelul 9.3.)

Scanned with OKEN Scanner

În consecinţă, împotriva lor vor fi produşi anticorpi, capabili să distrugă progresiv celulele pancreatice β-secretoare. Argumentul invocat pentru a susţine intervenţia factorilor de mediu este cel legat de studiul diabetului la gemenii monozigoţi, la care concordanţa pentru diabet se înscrie între 35 şi 50%. Dacă diabetul ar fi o boală pur genetică, rata de concordanţă ar trebui să se apropie de 100%. Totuşi, chiar la gemenii monozigoţi pot exista diferenţe de structură în una sau mai multe din cele peste 100.000 de gene care alcătuiesc genomul uman. Această etapă este mai mult o supoziţie, decât o realitate confirmată biologic. Nu este exclus ca procesul autoimun să se declanşeze "spontan".

(c) *A treia etapă* patogenetică este reprezentată de răspunsul inflamator de natură imună al insulelor Langerhans, manifestat prin procesul de *insulită*. Celulele care infiltrează insulele sunt reprezentate de monocite/macrofage şi limfocite T activate (fig. 9.3).

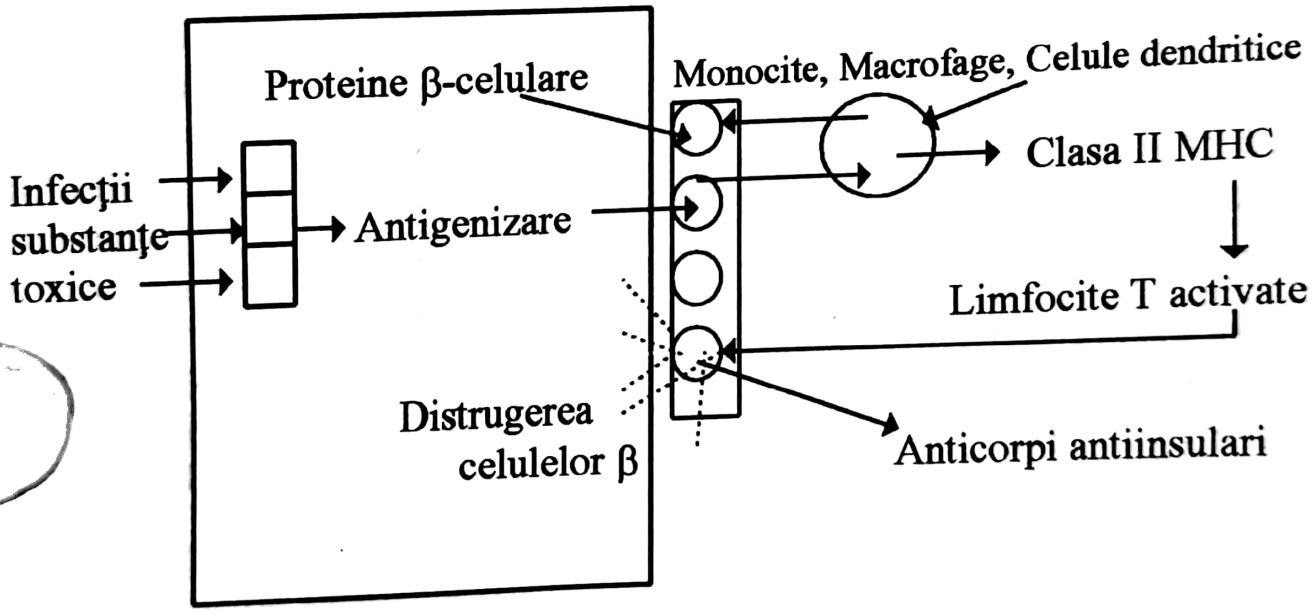


Fig. 9.3. *Reprezentarea schematică a activării procesului autoimunβ-distructiv*

În această perioadă pot fi puşi în evidenţă, în ser, *markerii imunologici* care includ: anticorpii antiinsulari citoplasmatici (detectaţi prin imunofluorescenţă), anticorpii anti-insulinici, anticorpii împotriva antigenului 64kD, numiţi şi anti-GAD - prescurtarea de la glutamic acid decarboxilază - şi mulţi alţii sugeraţi de unele studii (Tabelul 9.3.)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 9.3. *Antigenele împotriva cărora s-au găsit anticorpi în serul pacienţilor diabetici*

- Sialoglicoconjugat pancreatic - Insulina - Glutamat decarboxilază - Albumina serica bovina - Carboxipeptidaza H - Sulfatid pancreatic	- Transportorul de glucoză în celulele beta - Proteina insulară de 37 ori 40 kd* - Proteina insulară de 38 kd* - Proteina insulară de 52 kd* - Proteina insulară de 69 kd*

* Funcţie necunoscută

Odată declanşat procesul distructiv autoimun, în acesta vor fi antrenate limfocitele, celulele naturale killer, macrofagele şi mastocitele. Citokinele produse de aceste celule par a fi răspunzătoare de agresiunea asupra celulelor β-pancretice. Dintre citokine menţionăm interleukina 1, factorul α de necroză tisulară şi interferonul γ. Citokinele par a acţiona prin generarea radicalilor liberi (radicali de oxigen ori cei ai oxidului nitric); celulele β-pancreatice sunt sărace în echipamentele enzimatice implicate în înlăturarea acestor radicali toxici.

Trebuie menţionat faptul că prezenţa în serul pacienţilor diabetici a unuia sau mai multor markeri imunologici, în concentraţii semnificative, este mai mare (ajungând până la 90%) în perioada "imunologic activă", care precede instalarea bolii clinice, pentru ca ulterior procentul să scadă progresiv. După 10-15 ani de evoluţie a diabetului apărut la copil sau adolescent, numai cca. 20% din cazuri mai prezintă în ser anticorpi anti-insulari. Procentul este mai mic la diabetul primar insulino-dependent apărut înainte de 2 ani sau după 20, 30 sau 40 de ani. Rezultă deci că există un procent semnificativ de cazuri (de până la 30%), în care markerii imunologici nu pot fi puşi în evidenţă. Există şi cazuri în care, la persoanele sănătoase pot fi detectate concentraţii semnificative de anticorpi "diabetogeni", care pot persista zeci de ani, fără ca acestea să facă diabet. Procentul poate depăşi 5% din populaţia generală.

Confirmarea obiectivă a instalării definitive şi ireversibile a diabetului de tip 1 îl reprezintă punerea în evidenţă a procesului de *insulită*. Studiile histologice ale pancreasului efectuate la copiii morţi în comă diabetică inaugurală (situaţie rară, dar întâlnită încă uneori), indică prezenţa celulelor β-pancreatice, dar lipsite de granulele insulinice aflate din abundenţă la copii normali. În plus, insulele Langerhans prezintă infiltrate inflamatorii de tip imun (limfocite B, macrofage, celule naturale killer şi limfocite citotoxice CD8). Ulterior, după 10-15 ani de evoluţie, aspectul histologic pancreatic al acestor pacienţi se modifică în mod substanţial: celulele β-secretoare lipsesc aproape complet, ceea ce corespunde cu

Scanned with OKEN Scanner

secreţia endogenă insulinică minimă (apreciată prin determinarea peptidului C, co-secretat echimolar cu insulina). Dimpotrivă, celulele A (secretoare de glucagon), celulele D (secretoare de somatostatin) şi celulele C (secretoare de polipeptid pancreatic) sunt prezente. Totuşi, arhitectura insulelor este profund modificată, (fig. 9.4), datorită proceselor de fibroză care se extind şi la ţesutul acinar, dispariţiei celulelor β (care reprezintă în mod normal, 70% din toate celulele insulare) şi depunerilor de amiloid care uneori sunt impresionante.

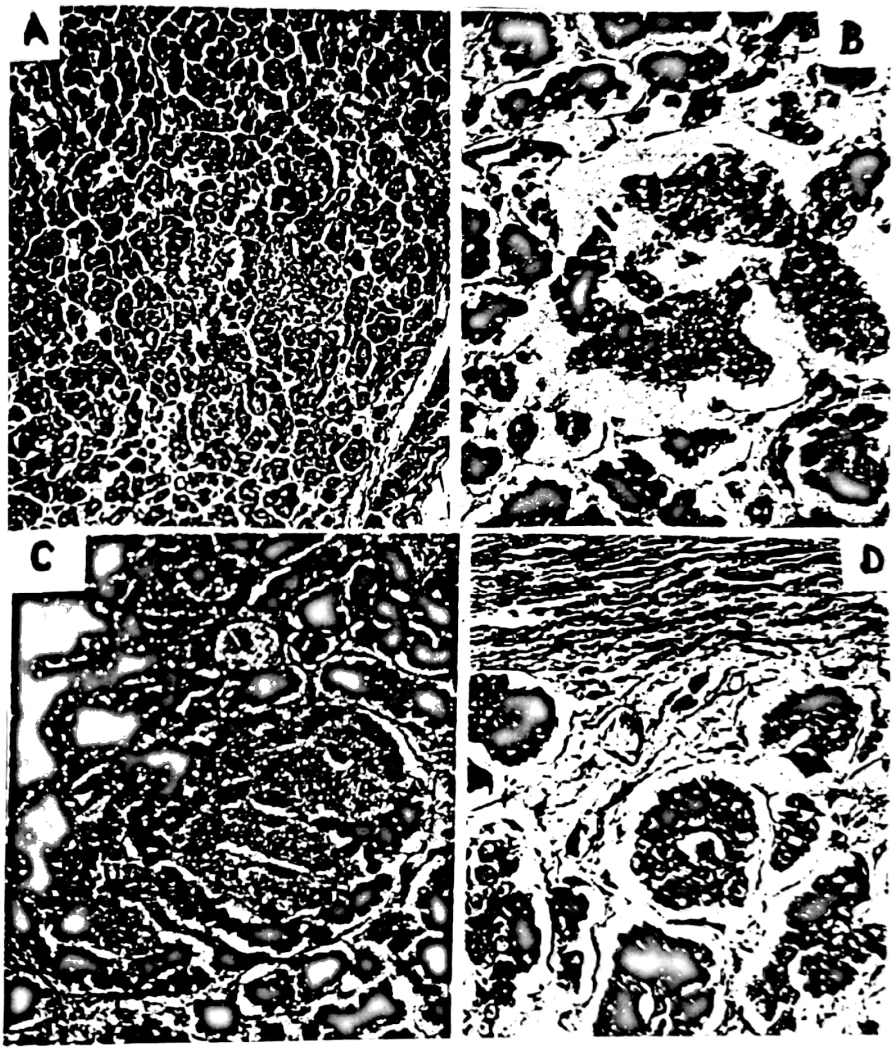


Fig. 9.4. *Evoluţia procesului distructiv β-celular de la aspectul normal (A) la degenerare hidropică (B), hialină (C) şi fibroză (D)*

În unul din cazurile noastre (o tânără de 22 de ani, cu diabet insulino - dependent, având vechimea bolii de 12 ani, prezentând multiple complicaţii cronice ale bolii, care a murit în acidoză lactică indusă de o infecţie pulmonară severă), greutatea pancreasului a fost de numai 27 g (faţă de greutatea normală de cca. 75-90 g). La palpare, organul se prezenta de consistenţă dură, neregulată şi aderent la ţesuturile din jur. La examenul macroscopic al secţiunii organului se putea constata că procesul de fibroză era extins în întregul organ, fiind imposibilă distincţia dintre ţesutul acinar şi insulele Langerhans. Numeroasle cupe histilogice efectuate au arătat fie depuneri importante de amiloid, fie o degenerencenţă grasă în care insulele Langerhans au fost înlocuite cu mici lobuli de grăsime. Datorită

Scanned with OKEN Scanner

remanierilor fibroase întinse, a fost imposibilă identificarea ţesutului endocrin pancreatic (fig. 9.5)

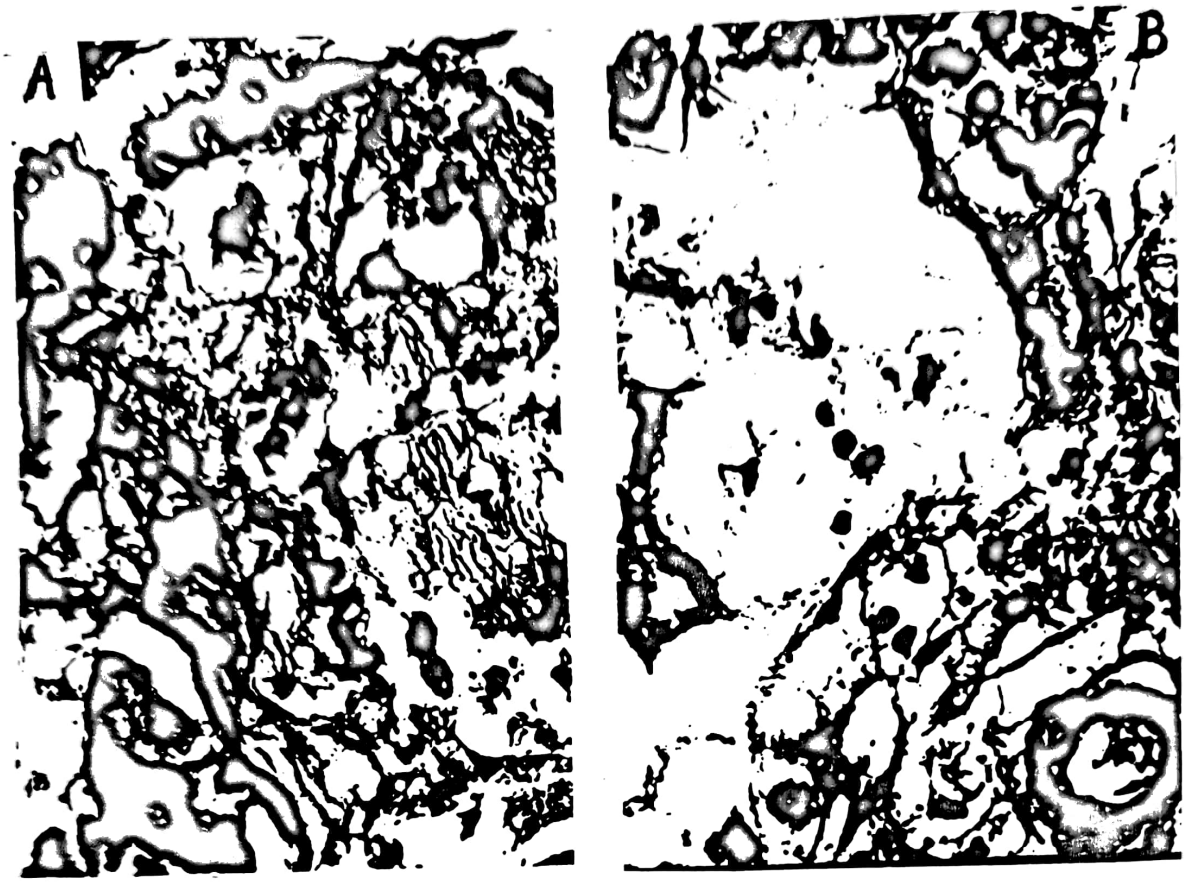


Fig. 9.5. *Dezorganizarea completă a arhitecturii insulelor Langerhans cu marcate depozite de aminoid (A) şi degenerescenţă grasă lobulară (B)*

9.4. Etape incerte în evoluţia preclinică a DZ de tip 1 (310, 320, 333, 368, 388, 390, 446; LP: 67, 82, 88, 93)

Primele două, şi în oarecare măsură şi cea de a treia etapă evolutivă a acestei forme de boală, reprezintă fazele "pre-hiperglicemice" ale diabetului. Într-adevăr, glicemia à jeun rămâne normală şi stabilă până cu aproximativ 1,5 ani înaintea instalării simptomelor clinice ale bolii. Totuşi, în multe din aceste cazuri, tranzitor, pot apărea creşteri glicemice. Când glicemia à jeun atinge valoarea de 110 mg/dl, diabetul clinic manifest se va instala în mai puţin de un an de zile.

Intervenţia *factorului viral* în etiopatogenia DZ de tip 1 a ocupat multă vreme prim-planul discuţiilor privind cauza acestei forme de boală. Tentantă la prima vedere, ipoteza virală a diabetului zaharat rămâne încă în

Scanned with OKEN Scanner

domeniul supoziţiilor. Cu 20 de ani în urmă, în absenţa unei alte explicaţii mai plauzibile, am susţinut această ipoteză pe baza a patru argumente: (1) debutul acestui tip de diabet era şi este încă asociat, de regulă, cu un factor infecţios (viral sau bacterian); (2) în unele cazuri (rare de altfel), relaţia parotidită-diabet sugera un caracter cauzal, prima precedând instalarea bolii cu 1-2 luni; (3) caracterul sezonier al DZ de tip 1 (cu predominanţă în anotimpul rece), sugera şi el intervenţia acestui factor; (4) potenţialul diabetogen al unor infecţii virale (de exemplu, virusul encefalo-miocarditic, sau coxsackie B4, care la şoareci induce diabet zaharat până la 95% din cazuri). Totuşi, experimentele de la animal nu pot fi considerate concludente pentru diabetul spontan al omului.

Astăzi, când ştim că perioada pre-clinică a DZ de tip 1 este lungă, de ordinul lunilor sau anilor, argumentele menţionate nu mai au nici un sens. În plus, prezenţa anticorpilor antivirali în titruri mari la debutul DZ de tip 1, nu a fost constant documentată şi nici convingător argumentată. În prezent rămâne de confirmat sau infirmat posibilul rol al unei infecţii virale clinice sau subclinice, în două momente din evoluţia preclinică a bolii:fie ca factor de antigenizare a celulelor β-pancreatice, şi în consecinţă, de declanşare a procesului distructiv β-celular, fie în trecerea diabetului din etapa subclinică, în cea clinică.

Deşi şansele revenirii în prim plan a teoriei virale a DZ sunt mici, ea trebuie să rămână încă în sfera de interes a cercetătorilor întrucât dovedirea ei ca reală ar putea avea importante consecinţe practice - spre exemplu, dezvoltarea unui vaccin antiviral cu potenţial de prevenire a instalării bolii. În plus, trebuie luate în consideraţie unele infecţii virale subclinice (unele dintre ele, ca de exemplu infecţia cu virusul rubeolei, prezente chiar din perioada intrauterină), care ar putea acţiona insidios asupra celulelor β-pancreatice, făcându-le antigenice în absenţa oricărei simptomatologii clinice.

Trebuie spus că declanşarea simptomelor clinice ale bolii (decompensarea metabolică acută) în cursul unui episod infecţios nu are nici o legătură cu declanşarea procesului autoimun, care are loc cu multă vreme înainte, acesta având o cauză încă necunoscută. Relaţia stabilită între apariţia diabetului de tip 1 şi unele infecţii virale (parotidită, rubeolă, mononucleoză infecţioasă, infecţii cu citomegalovirus şi mai ales cu virusurile Coxackie B3 şi B4) poate fi mai curând interpretată ca un factor de *agravare* a unui proces diabetogen latent, decompensat de stresul infecţios acut. Posibilul rol al infecţiilor virale este redat în figura 9.6.

Scanned with OKEN Scanner

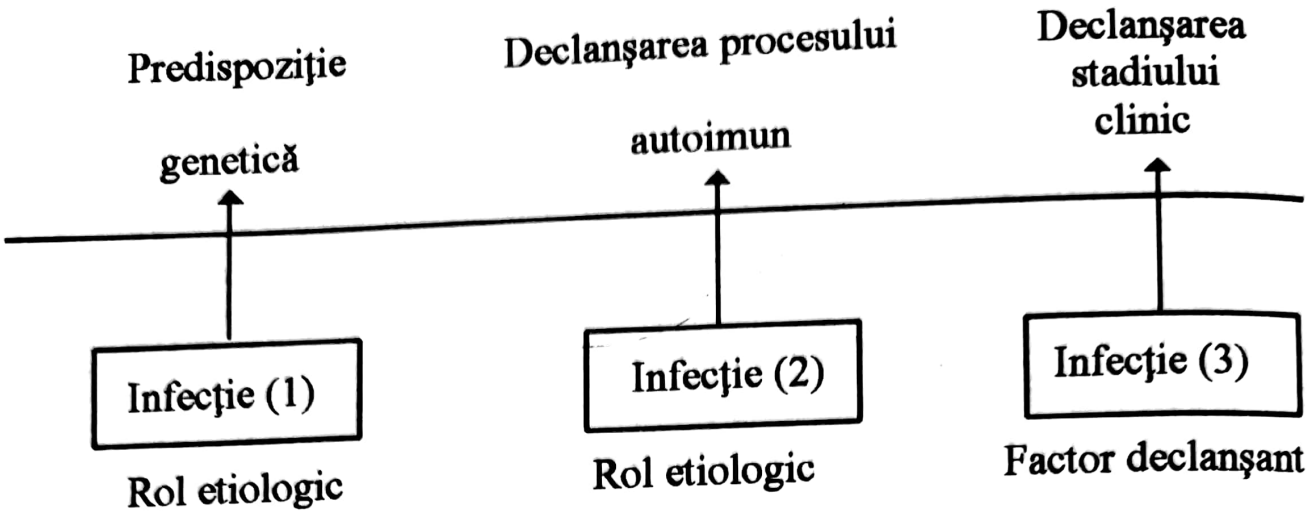


Fig. 9.6. *Rolul posibil al infecţiilor virale în diferitele etape ale DZ de tip 1*

Prezenţa anticorpilor antiinsulari, antiinsulinici şi anti-GAD poate avea o dublă semnificaţie: de agresiune împotriva celulelor β-pancreatice sau de "martor" al distrucţiei β-celulare, în care anticorpii respectivi să nu fie direct implicaţi. Indiferent care dintre aceste două posibilităţi este cea reală, detectarea lor în ser are o semnificaţie diagnostică importantă: titrul mare al anticorpilor antiinsulari (ICA-"islet cells antibodies") sunt predictibili pentru DZ de tip 1, înaintea instalării bolii. Astfel, dintre rudele diabeticilor, circa 8-10% dintre cei care prezintă titru mare al acestor anticorpi progresează către DZ într-un interval de un an. Totuşi, jumătate din persoanele care posedă acest marker imunologic, pot rămâne mulţi ani normoglicemici. Dacă însă aceşti anticorpi lipsesc, iar testul i.v. la glucoză este normal, predictibilitatea imediată a unui diabet zaharat, chiar în prezenţa eredităţii diabetice, este foarte mică.

Prezenţa în ser atât a anticorpilor antiinsulari, cât şi a celor antiinsulinici (apăruţi în absenţa oricărui tratament exogen cu insulină), indică o mare predictibilitate pentru DZ de tip 1. Titrul anticorpilor antiinsulinici se corelează cu rata progresiei purtătorilor acestora către diabet. De menţionat însă că prezenţa lor în ser în titruri mari se întâlneşte aproape exclusiv înainte de vârsta de 10 ani, cu maximul de incidenţă înaintea vârstei de 5 ani (fig. 9.7).

Scanned with OKEN Scanner

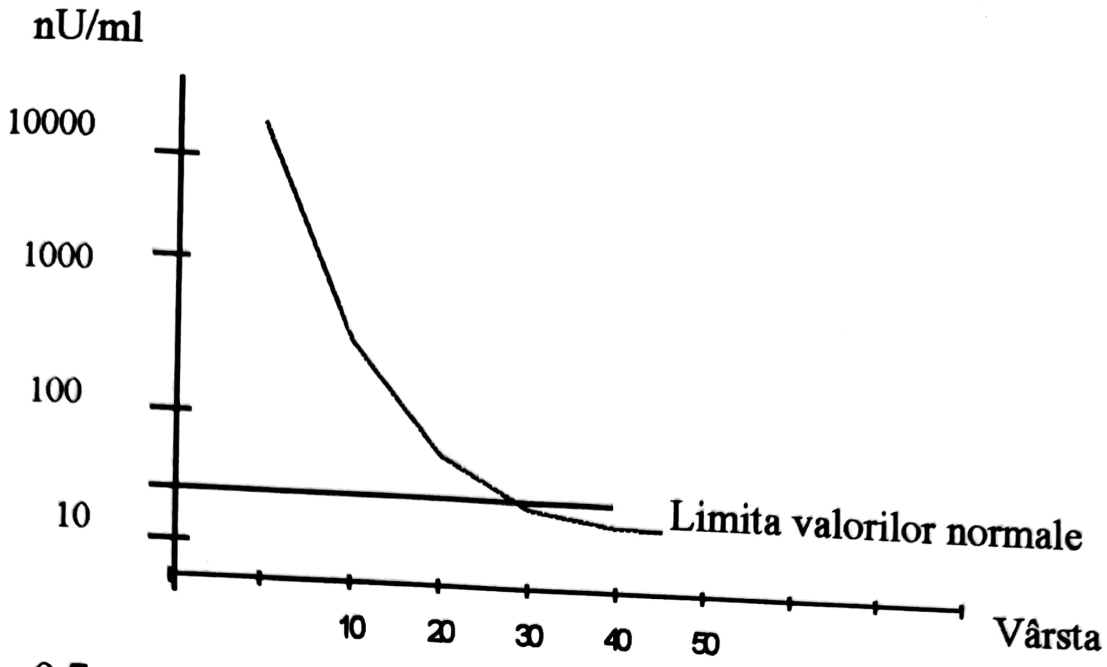


Fig. 9.7. *Pe axa logaritmică indicând concentraţia anticorpilor insulinici se poate observa că titrurile foarte mari de anticorpi insulinici se înregistrează la vârstele mici (sub 10 ani, şi în special, sub 5 ani)*

Se apreciază că riscul pentru diabet este < 10% când ICA sunt > 40 unităţi JDF (Jouvenil Diabetes Foundation), dar anticorpii insulinici sunt negativi. Un risc identic (< 10%) se înregistrează când ICA se găsesc în titru mic (< 40 unităţi JDF), iar anticorpii insulinici sunt > 80 nU/ml. În fine, când ICA sunt > 40 unităţi JDF, iar anticorpii insulinici > 80 nU/ml, riscul este mai mare de 90%.

Importanţa determinării anticorpilor antiinsulari, anti-GAD şi antiinsulinici se dovedeşte reală pentru screening-urile indicate printre rudele de gradul 1 ale diabeticilor, în vederea identifcării subiecţilor ce urmează a fi incluşi în studiile prospective vizând prevenirea diabetului zaharat. Există mai multe studii multicentrice "de prevenţie" a DZ de tip 1, ca de exemplu cele utilizând "tolerizarea imunologică", folosind injectarea unor doze mici de insulină, administrarea unei "insuline orale" sau folosirea aminoguanidinei, ca mijloace de prevenire a instalării DZ de tip 1 la persoanele cu risc mare pentru această formă de boală. Există totuşi multe şanse ca şi acestea să fie ineficiente, aşa cum s-a dovedit a fi imunoterapia (imunosupresia sau imunomodularea).

În prezent, indicaţiile pentru screening-ul auto-anticorpilor "diabetogeni" sau al efectuării testului i.v. de toleranţă la glucoză sunt următoarele:

- donor potenţial pentru transplantul renal; rude de gradul 1 ale pacienţilor cu DZ, cu obiectivul de a fi incluşi în programe de prevenţie;
- rude de gradul 1 ale diabeticilor ce solicită informaţii prognostice (subiect controversat, putând induce anxietate în rândul celor "vizaţi" ca potenţiali diabetici, dar care nu vor face niciodată boala);

Scanned with OKEN Scanner

- pacienţii cu istoric de hiperglicemie tranzitorie (10% din copiii cu asemenea hiperglicemii fac ulterior DZ);
- distincţia diagnostică între tipul 1 şi tipul 2 de DZ (de exemplu, 10% din pacienţii cu DZ de tip 2 care au anticorpi antiinsulinici şi haplotip HLA DR3/DR4, evoluează spre insulino-dependenţă).

Alte tulburări autoimune asociate mai frecvent cu diabetul de tip 1 includ: sindromul poliendocrin (cel mai ades asociate sunt autoimunitatea tiroidiană sau boala Addison); sindromul "omului înţepenit" (datorat prezenţei anticorpilor GAD 64 Kd); necrobioza lipoidică (vasculită cutanată, întâlnită în 1% din pacienţii cu DZ de tip 1) etc.

9.5. Distrucţia ne-autoimună a celulelor β (235, 485, 486, 487; LP: 169, 198, 205)

După cum arătam, "insulino-dependenţa primară" impusă de simptomatologia tipică pentru DZ de tip 1 (cetoacidoză, deficit ponderal, secreţie insulinică scăzută sau absentă) se poate întâlni la orice vârstă. Totuşi, după vârsta de 20-30 de ani, perioada prediagnostică a diabetului este mai lungă, iar simptomatologia clinică mai puţin explozivă decât înainte de 20 de ani. Întrucât la aceşti pacienţi atât frecvenţa grupelor HLA DR3/DR4, cât şi a anticorpilor antiinsulari este mai rară (probabil în mai puţin de 1/3 din cazuri), se poate susţine ideea intervenţiei în procesul de distrugere β-celulară, a unor factori ne-imuni. Pledează pentru aceasta absenţa infiltratelor insulare de tip imun, tabloul histologic fiind dominant de procese degenerative destul de nespecifice. "Moartea" celulelor β-pancreatice poate fi programată să apară în aceste cazuri după 30, după 40 sau după 50 de ani, printr-un mecanism, altul decât cel autoimun.

Interesant de notat că manifestarea clinică a diabetului zaharat la vârste tinere este diferită la populaţii de etnii diferite. Studiile genetice efectuate în ultimii ani în Japonia sau alte ţări din Extremul Orient au pus în evidenţă diferenţe majore în substratul genetic al diferitelor tipuri de diabet, comparativ cu cele tradiţional cunoscute în populaţia caucaziană, europeană sau nord-americană.

Întrucât în ţările riverane bazinului Mării Negre trăiesc populaţii de etnii diferite, grupul de studiu BlackSeaDiab îşi propune un amplu studiu multicentric, atât imunogenetic cât şi al factorilor de mediu, care să permită identificarea cauzelor şi mecanismelor diabetogene, cu scopul imaginării unor măsuri de prevenire a acestei forme de boală.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 10

ETIOPATOGENIA DZ DE TIP 2

10.1. Introducere (425, 484, 485, 486, 487; LP 117, 163, 218)

Diabetul insulino-independent (numit de tip 2) reprezintă 85-90% din cazurile de diabet înregistrate în populaţia noastră. Spre deosebire de DZ de tip 1, la care în Centrul de Diabet Bucureşti nu s-a înregistrat în ultimii 10 ani o creştere semnificativă a incidenţei bolii, DZ de tip 2 a prezentat o evidentă creştere, care a fost pusă în legătură cu modul de viaţă specific ţărilor industrializate. Civilizaţia televizorului, a Coca-Colei, a McDonald's-urilor şi a imobilizării prelungite în faţa calculatorului, au impactul lor negativ manifestat prin cumularea în timp a unor tulburări aparent minore.

Etiopatogenia acestei forme de boală nu se cunoaşte încă suficient de bine. Factorul genetic joacă un rol esenţial, prin inducerea unor tulburări în secreţia de insulină şi/sau rezistenţa celulelor periferice la acţiunea insulinei, în special în muşchi şi ficat. De cele mai multe ori, pentru ca acestea să fie exprimate (genotipul să se manifeste în fenotip), intervenţia unor factori de mediu (alimentari, toxici, stil de viaţă) joacă un rol permisiv, uneori determinant.

DZ de tip 2 (ca şi cel de tip 1, de altfel) este extrem de heterogen. Heterogenitatea poate fi privită din două unghiuri diferite: primul este acela al identificării diferitelor forme existente într-o populaţie anume; cel de-al doilea se referă la existenţa unor particularităţi rasiale extrem de importante. Chiar pe teritoriul mic al Europei există diferenţe mari, ca între diabetul din Finlanda, de exemplu, şi cel de la noi; sau între cel din Turcia şi cel din România. Sperăm că proiectul BlackSeaDiab pe care l-am iniţiat cu 2 ani în urmă, va oferi în curând detalii interesante privind particularităţile clinice şi etiopatogenetice ale diabetului în cele câteva etnii majore ce vieţuiesc în ţările riverane Mării Negre.

Heterogenitatea DZ de tip 2, pe care o constatăm zilnic pe baza *analizei clinice* a pacienţilor, nu poate fi încă documentată pe baze *genetice* sau *biochimice* subtile, datorită accesului limitat la tehnicile costisitoare pe care le presupun aceste investigaţii. Ele vor fi însă foarte curând introduse, dacă vom reuşi o cooperare multicentrică mai activă în cadrul studiilor desfăşurate în prezent în Europa. Singurele date mai de substanţă în domeniul etiopatogeniei diabetului zaharat, înregistrate la noi în ultimul

Scanned with OKEN Scanner

deceniu, s-au datorat participării noastre la studiile EURODIAB, DIAMOND, EUCLID, ş.a.

10.2. Alterarea metabolismului energetic în DZ de tip 2 (297, 485, 486, 487; LP 87, 129, 219)

DZ de tip 2 are o evoluţie preclinică lungă şi dificil de pus în evidenţă. În momentul în care glicemia à jeun este crescută, boala poate data de 10 sau 15 ani. Avem în observaţie cazuri urmărite în dinamică, la care glicemia à jeun a crescut progresiv pe parcursul a 7 ani, de la 80 mg/dl, la 90, 100 şi apoi 110 mg/dl, sfârşind prin apariţia hiperglicemiei nete. Aceasta poate avea uneori o apariţie explozivă, indusă de simptomele clinice caracteristice.

După cum arătam anterior, valoarea glicemiei plasmatice este rezultanta a două procese principale: (1) captarea şi utilizarea glucozei în ţesuturi şi (2) producţia hepatică de glucoză.

Captarea glucozei în DZ scade în mod substanţial, de la 7 mg/kg corp/min. la cca. 4 mg/kg corp/min, în condiţiile unei disponibilităţi mari de glucoză şi insulină (realizate de clampul euglicemic hiperinsulinemic). În timp ce captarea şi metabolizarea glucozei în creier, ţesutul adipos şi ţesuturile splanhnice rămân aproape nemodificate, cele două procese scad la jumătate în ţesutul muscular, care este de fapt principalul utilizator al acestui carburant (fig. 10.1).

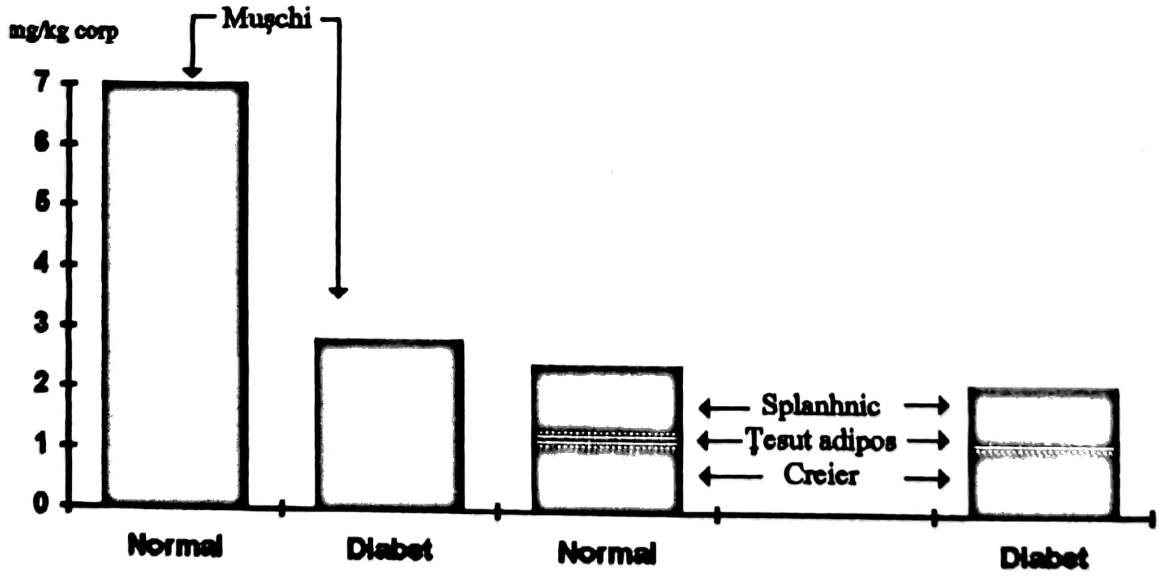


Fig. 10.1. *Scăderea consumului periferic de glucoză la pacientul cu DZ de tip 2 se face aproape exclusiv pe seama ţesutului muscular*

Scanned with OKEN Scanner

Întrucât aceste diferenţe se înregistrează în condiţiile în care glicemia este menţinută la 100 mg/dl, iar insulinemia la valori mari, de 100 μU/ml, rezultă că tulburarea principală în DZ de tip 2 constă în rezistenţa ţesutului muscular la captarea şi utilizarea glucozei. Reamintim că muşchiul este principalul utilizator de glucoză, astfel încât scăderea utilizării ei la acest nivel va duce la acumularea glucozei în spaţiul extracelular, unde concentraţia sa va depăşi valoarea normală de 110 mg/dl. De remarcat că la o insulinemie egală, în DZ de tip 2 utilizarea periferică a glucozei este net scăzută faţă de nediabetic (fig. 10.2), indicând existenţa unei insulinorezistenţe marcate.

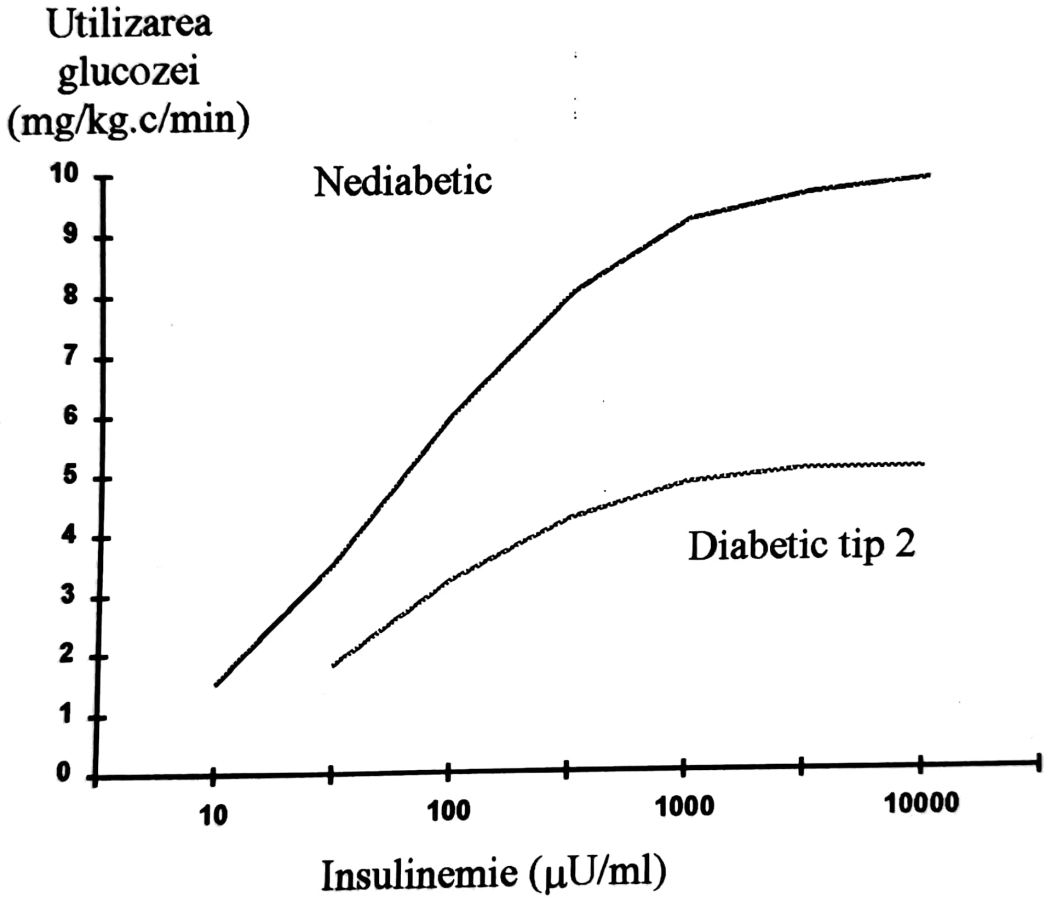


Fig. 10.2. *Scăderea utilizării glucozei în DZ de tip 2, la o insulinemie egală cu cea a unui nediabetic, indică prezenţa insulinorezistenţei*

Insulinorezistenţa poate fi pusă în evidenţă prin mai multe metode, unele dintre ele foarte laborioase. Cea mai simplă constă în calculul raportului dintre insulinemia plasmatică (μU/ml) şi glicemie (mg/dl). În mod normal, acest raport este situat între 6 şi 7. În diabetul de tip 2, raportul scade sub 6, cel mai ades situându-se între 3 şi 5.

O altă metodă relativ simplă constă în măsurarea efectului hipoglicemiant al administrării i.v. a unei doze de insulină de 0,1 U/Kg corp

Scanned with OKEN Scanner

(7 U pentru o persoană de 70 Kg). Glicemia este dozată inițial, apoi la 15, 30, 45 și 60 min. după administrarea insulinei. Insulinorezistența se caracterizează printr-un răspuns hipoglicemiant mic și/sau întârziat (Fig. 10.3). Mărimea răspunsului poate informa și asupra eventualei eficiențe a insulinei la pacienții care nu mai pot fi echilibrați prin medicație orală.

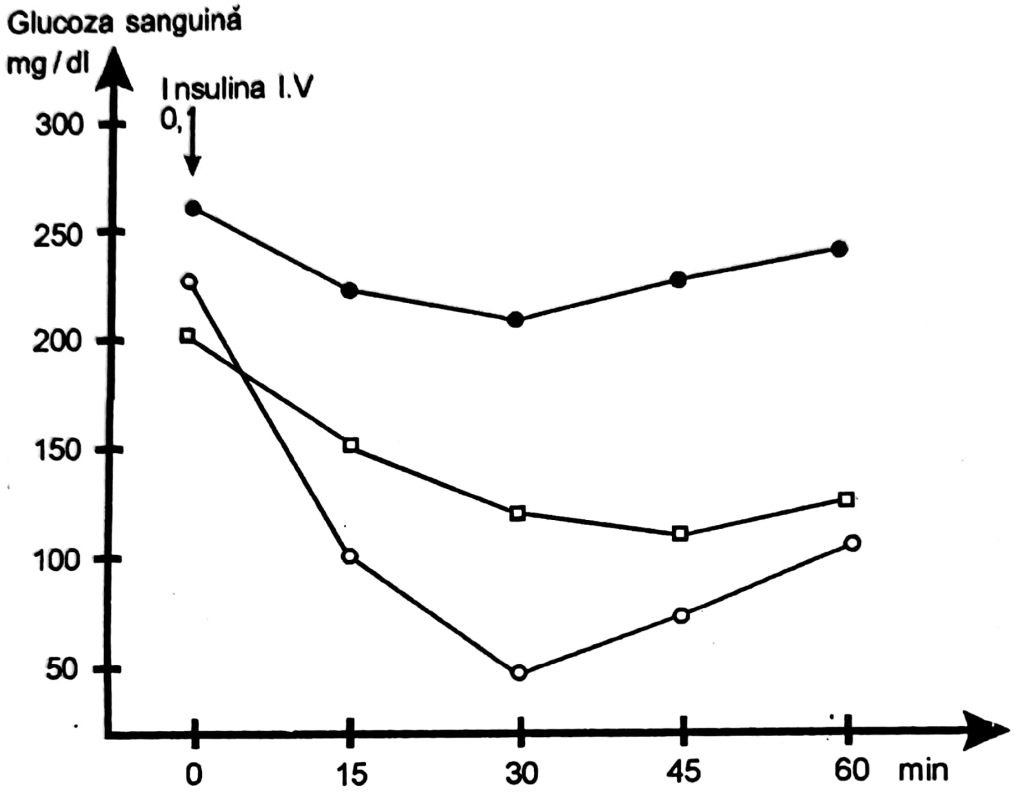


Fig. 10.3. *Răspunsul glicemic la administrarea i.v. a 0,1 U/Kg corp de insulină indică o scădere (sensibilitate) variabilă*

Testul cel mai informativ privind insulinorezistența este reprezentat de tehnica "clampului hiperinsulinemic euglicemic". El se bazează pe aprecierea cantității de glucoză necesară menținerii normoglicemiei, în timpul perfuziei constante de insulină în concentrații supranormale. Tehnica este dificilă, necesitând două linii de perfuzie, precum și determinarea repetată a glicemiei și insulinemiei. Evident, metoda nu poate fi utilizată decât în scop de cercetare.

Date suplimentare privind relația complexă dintre diabet, obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială (elemente ce caracterizează sindromul metabolic X) vor fi expuse într-un capitol separat dedicat acestui subiect.

O a doua cauză a hiperglicemiei este *creșterea producției hepatice de glucoză*. Aceasta este reglată în primul rând de insulină (efect inhibitor) și glucagon (efect stimulator) care ajung în ficat prin circulația portală.

Scanned with OKEN Scanner

întrucât în multe cazuri de DZ de tip 2, producţia hepatică crescută de glucoză coexistă cu un hiperinsulinism evident, un grad de insulino-rezistenţă hepatică este, de asemenea, predictibil. La persoanele normale, după postul de noapte, debitul hepatic de glucoză este de circa 8 g/h, 70% fiind rezultată din glicogenoliză şi 30% din neoglucogeneză. În DZ de tip 2, în ciuda glicemiei à jeun constant crescută, producţia hepatică de glucoză se menţine la valori înalte (fig. 10.4.).

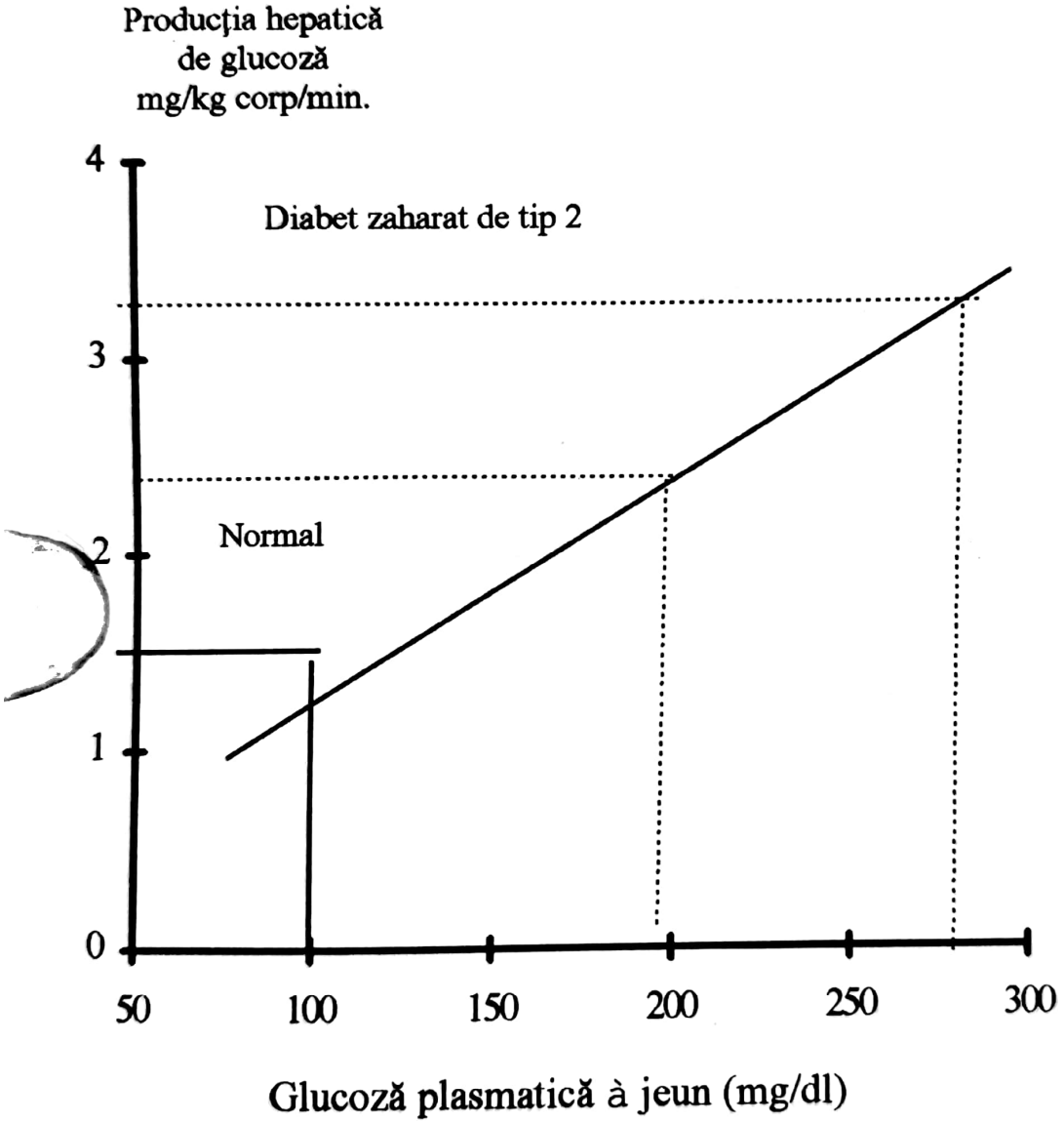


Fig.10.4. *Relaţia pozitivă între glucoza plasmatică şi producţia hepatică de glucoză în DZ de tip 2 exprimă lipsa inhibiţiei fiziologice a hiperglicemiei asupra eliberării glucozei din ficat*

Menţionăm că la individul nediabetic, între producţia hepatică de glucoză şi utilizarea ei periferică există o relaţie inversă şi simetrică. Rezultă deci că deficitul major în metabolismul glucidic în DZ de tip 2 este

Scanned with OKEN Scanner

utilizarea scăzută a glucozei în mușchi (fig. 10.5). Aceasta poate fi datorată unei alterări în *transportul de glucoză* mediat de GLUT-4, sau afectării procesului de stocare a glucozei sub formă de glicogen, printr-un defect al *glicogen-sintetazei*. Ambele tulburări au fost evidențiate în unele cazuri de DZ de tip 2. În stările hiperinsulinemice (clampul euglicemic-hiperinsulinemic, care reproduce starea post-prandială), metabolizarea glucozei de către mușchi este de cca. 25 g/h. Din acesta, 60% este folosit neoxidativ pentru transformarea în glicogen, iar 40% este utilizat pe calea oxidativă. La diabetici, cantitatea utilizată este de numai 10 g glucoză, 2/3 fiind transformat în glicogen și 1/3 utilizat pe calea oxidativă pentru susținerea energetică a activității musculare.

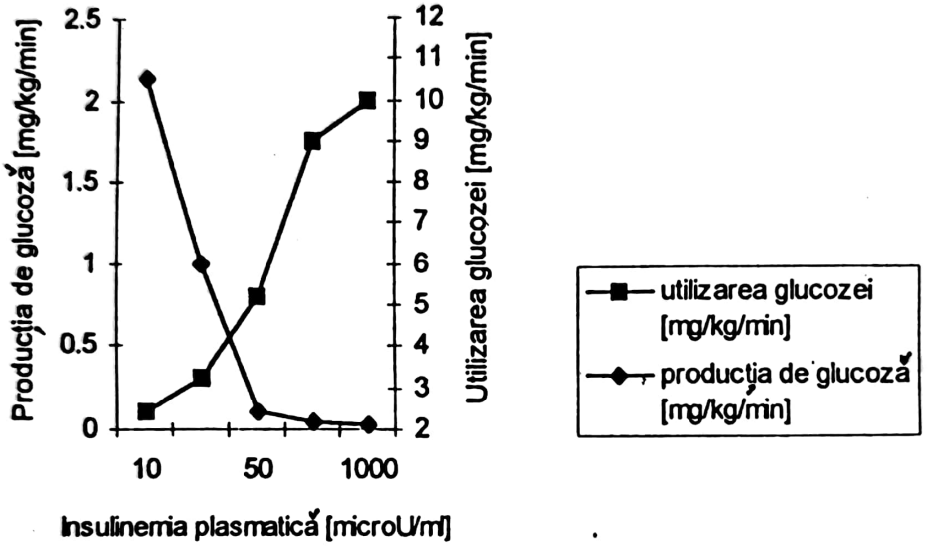


Fig. 10.5. *Influența insulinei plasmatice asupra producției și utilizării de glucoză. O creștere a insulinei între 20-60 μU/ml corespunde cu scăderea producției de glucoză și creșterea utilizării ei periferice.*

Scăderea oxidării glucozei în mușchi va fi compensată de arderea crescută a AGL, care va inhiba și mai mult oxidarea glucozei, conform "ciclului glucoză-acizi grași", descris de Randle. Acest mecanism pare să opereze mai mult la pacienții diabetici obezi. În orice caz, în mușchi, scăderea metabolismului glucozei pare a fi compensată de carburantul cel mai disponibil, care în mod obișnuit este reprezentat de AGL și mai puțin de proteine.

În concluzie, în DZ de tip 2, hiperglicemia à jeun și post-prandială este rezultatul atât al scăderii captării și utilizării periferice a glucozei, cât și a producției hepatice crescute de glucoză. Ambele sunt secundare intervenției variabile a două tulburări: secreție insulinică inadecvată și

Scanned with OKEN Scanner

rezistenţă la acţiunea insulinei în muşchi şi ficat. Aceasta din urmă poate fi accentuată de o inhibiţie nesatisfăcătoare a secreţiei de glucagon, care ar trebui să apară atunci când glucoza plasmatică creşte. Interesant de notat este că absenţa fazei precoce a secreţiei de insulină, care permite o creştere post-prandială exagerată a glucozei, va induce o stimulare β-celulară mare, materializată într-o hiperinsulinemie care este numai parţial eficientă. Corelând în fapt valorile insulinei cu creşterea glicemică, se poate constata invariabil existenţa unui "hipoinsulinism" (efect insulinic scăzut).

10.3. Secreţia de insulină în DZ de tip 2 (49-51, 58, 67, 73, 80, 110, 124, 129, 141, 150, 154, 178, 179, 185, 187, 195, 206, 343, 352, 360, 365, 384; LP 13, 52, 84, 85, 114, 117, 118, 163, 218)

În fazele precoce ale DZ de tip 2, insulinemia plasmatică este mai mare decât cea înregistrată la persoanele normale. Eficienţa sa scăzută în menţinerea glicemiei în limite normale se datoreşte *insulinorezistenţei* periferice. Ulterior, dacă se compară secreţia de insulină la diabeticii normoponderali, ea va fi găsită mai mică decât la normoponderalii nediabetici. La fel, diabeticul obez secretă mai puţină insulină decât obezul nediabetic. Rezultă deci că, valoarea insulinei plasmatice nu poate fi corect interpretată decât ţinând seama de nivelul glucozei plasmatice.

Insulinemia plasmatică este destul de variabilă, atât la persoanele sănătoase, cât şi la cele diabetice. La cele sănătoase, valoarea este determinată de gradul *sensibilităţii* periferice. La diabetici, ea este determinată fie de gradul *rezistenţei* periferice la acţiunea insulinei, fie de gradul de *disfuncţie* secretorie ß-pancreatică.

Deficienţa în secreţia insulinică apare treptat, după mai mulţi ani şi coincide cu apariţia *hiperglicemiei persistente* (diabet zaharat clinic manifest). În acest moment, insulinemia *à jeun* este *aparent crescută* (valori mai mari decât la nediabetici). Această creştere însă este înregistrată în condiţiile unei glicemii mari, astfel încât, în fapt, ea este *mai mică* decât cea înregistrată la aceeaşi glicemie la o persoană nediabetică. Este vorba deci, de un *hiperinsulinism relativ* (de fapt, un *hipoinsulinism*) manifestat prin *hiperglicemie, producţie hepatică crescută de glucoză şi o marcată scădere a utilizării periferice a glucozei.*

Hiperglicemia cronică şi suprasolicitarea funcţiei β-pancreatice induce în mod *secundar* o serie de tulburări insulino-secretorii şi anume: scăderea caracterului pulsatil al secreţiei insulinei; dispariţia "fazei precoce" a răspunsului insulinic după administrarea i.v. de glucoză; întârzierea secreţiei de insulină (expresie a alterării "senzorului" glucozei din celula

Scanned with OKEN Scanner

β-pancreatică) cu decalaj faţă de creşterea glicemică; în fine, scăderea *absolută* a secreţiei insulinice.

Aceste secvenţe fiziopatologice pot fi puse în evidenţă în evoluţia secreţiei de insulină la persoanele obeze, unde iniţial există un hiperinsulinism absolut, apoi o aparentă normalizare a insulino-secreţiei urmată, în final, de un hipoinsulinism franc. (Fig. 10.6)

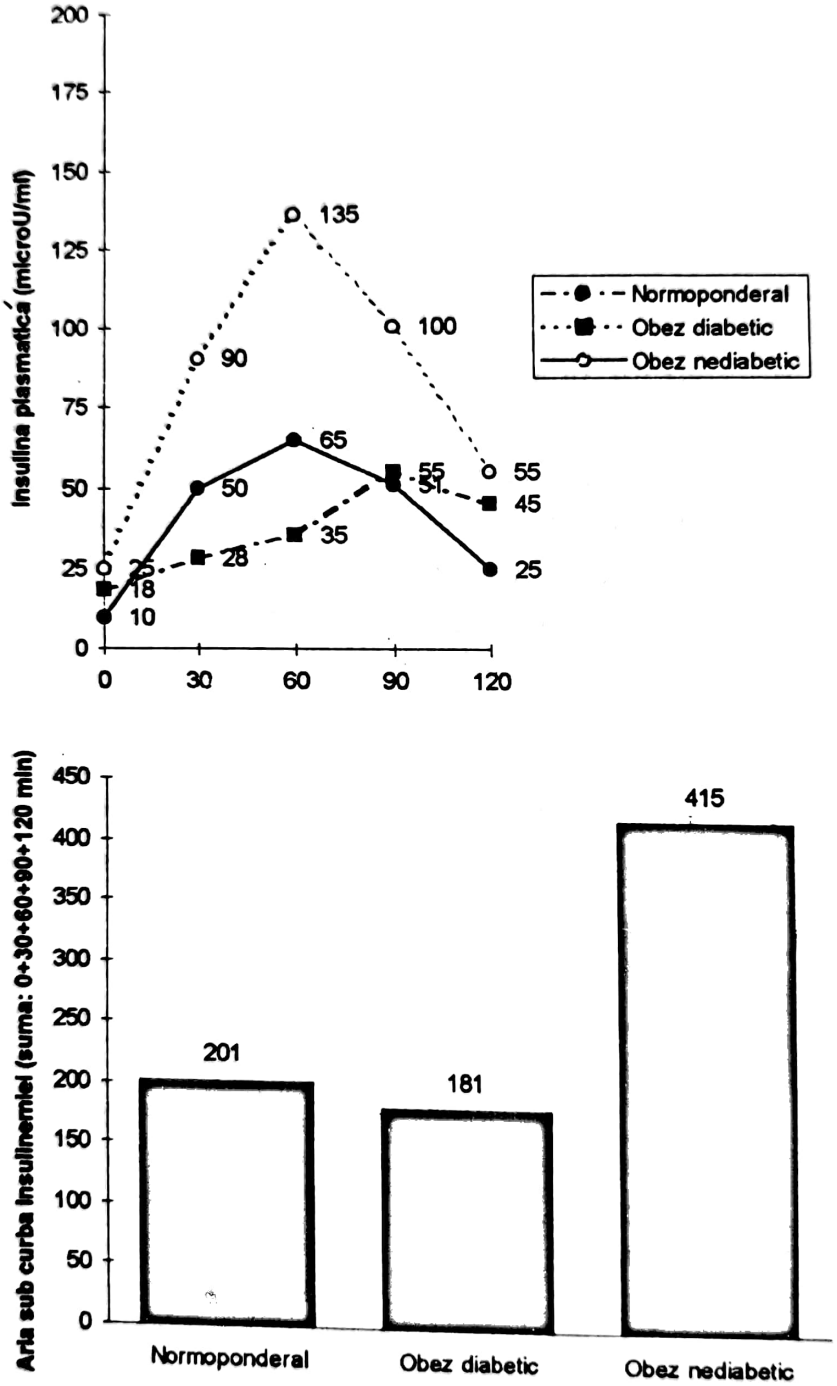


Fig.10.6. *Răspunsul insulinemic înregistrat la 3 persoane dintre care una normopon-derală şi fără diabet, şi două persoane obeze, una cu diabet, alta fără diabet. Aria de sub curbă a insulinemiei diferă marcat la cele 3 cazuri. La persoanele obeze se înregistrează o suprasolicitare îndelungată a celulelor β-pancreatice.*

Scanned with OKEN Scanner

Primele tulburări de ordin calitativ înregistrate în secreţia insulinică pot fi corectate prin administrarea de sulfonilureice. Ulterior, celulele β-secretoare nu mai răspund nici la acest stimul, moment în care devine necesar tratamentul insulinic.

Referitor la fazele incipiente ale tulburărilor de glicoreglare, predictibilitatea pentru evoluţia lor către DZ de tip 2 este cel mai bine realizată de prezenţa unei captări periferice scăzute a glucozei şi a unui răspuns insulinic subnormal la o stimulare cu glucoză.

În etapa de DZ clinic manifest, tulburările întâlnite vizează toţi cei trei poli implicaţi în homeostazia glicemică: *pancreasul* (secreţie scăzută de insulină şi crescută de glucoagon); *ficatul* (hiperproducţie de glucoză; sinteză crescută de trigliceride) şi *ţesuturile periferice* (scăderea captării şi utilizării glucozei, ca urmare a asocierii unor defecte metabolice determinate genetic şi a unor reajustări metabolice induse de dezechilibrul secretor între insulină şi glucagon).

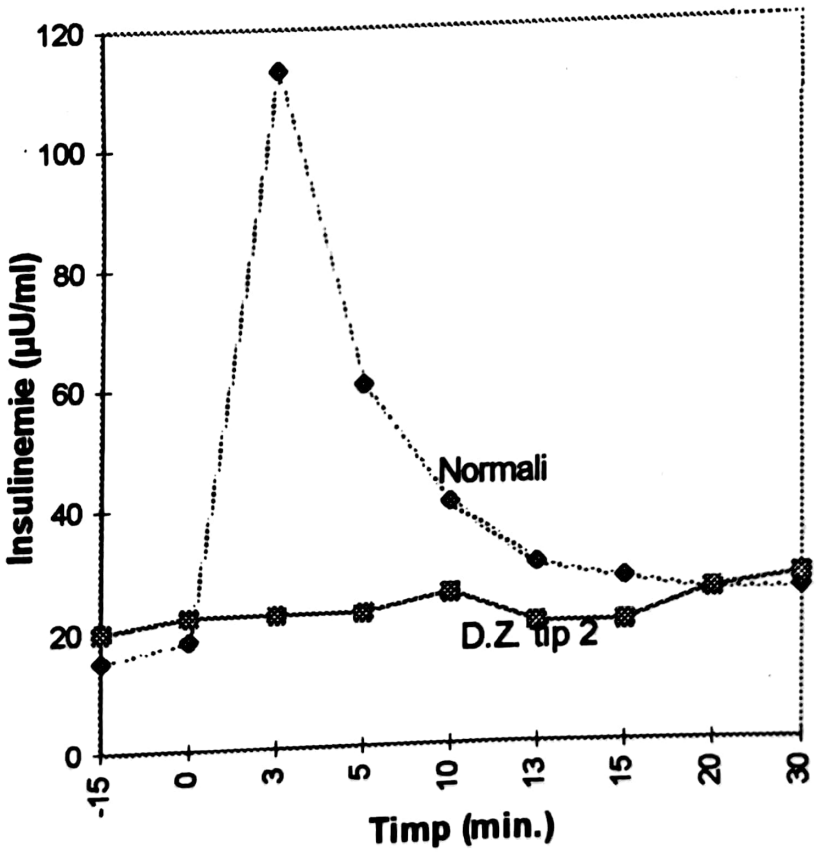


Fig. 10.7 *Răspunsul insulinemic la administrarea i.v. de glucoză la individul normal* (●) *şi la un pacient cu DZ de tip 2* (■)

Din cele menţionate rezultă că secreţia de insulină în DZ de tip 2 poate fi, în funcţie de etapa evolutivă, mai mare, egală sau mai mică decât cea înregistrată la persoane nediabetice. Întrucât aceste niveluri secretorii se

Scanned with OKEN Scanner

întâlnesc în condiţii de *hiperglicemie*, nici una dintre ele nu este adecvată situaţiei existente. În plus, trebuie ştiut că cea ce se dozează în plasmă prin metoda radioimunologică poate fi nu numai insulină, dar şi proinsulină.

Dispariţia caracterului pulsator al secreţiei insulinice şi scăderea răspunsului inslinic în prima fază (faza "precoce") în DZ de tip 2 (fig.10.7), poate juca un rol important în alterarea homeostaziei glicemice.

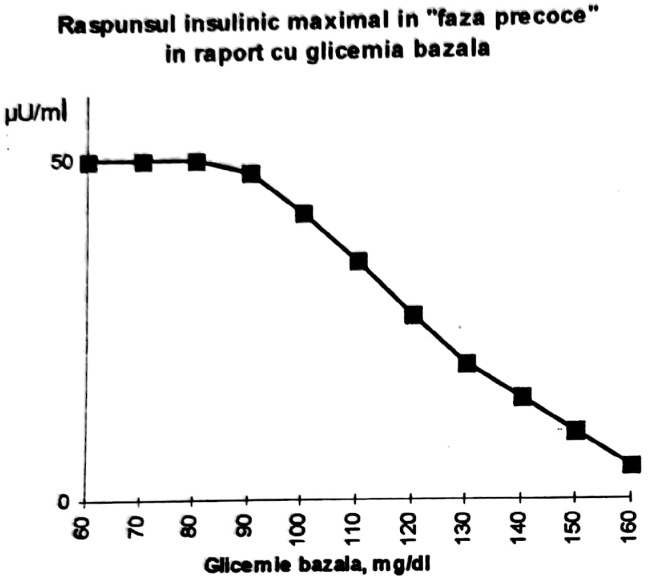


Fig.10.8. *Se poate observa că o dată cu creşterea glicemiei bazale răspunsul insulinic maximal în faza precoce scade până la dispariţie*

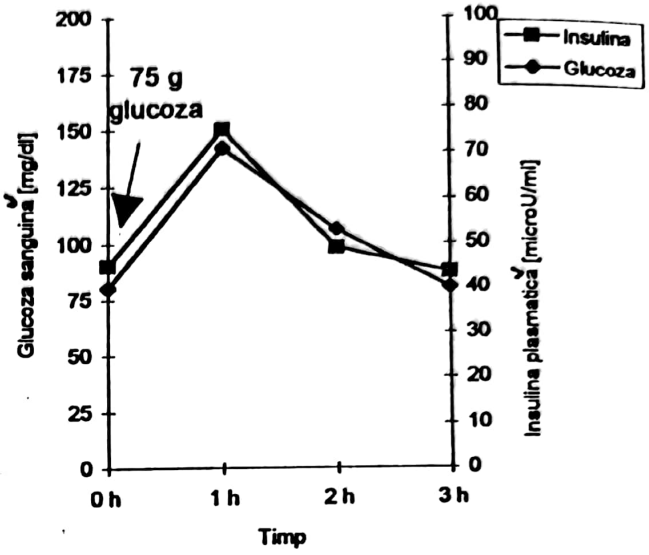


Fig. 10.9. *La individul normal, secreţia de insulină este paralelă şi proporţională cu creşterea glicemică*

Interesant de notat că scăderea şi apoi dispariţia primei faze insulinosecretorii are loc progresiv şi paralel cu creşterea glicemiei à jeun (fig.10.8). Prezentă când glicemia à jeun este < 110 mg/dl, ea scade rapid când aceasta creşte peste normal. La această tulburare se adaugă apoi o întârziere a răspunsului insulinic faţă de creşterea glicemică, adică o defazare între cele două curbe, care în mod normal sunt aproape superpozabile (fig. 10.9.)

10.4. Heterogenitatea tulburărilor din DZ de tip 2 (19, 42, 49, 50, 51, 71, 72, 76, 317, 322, 473; LP 52, 85, 117, 118, 163, 218)

Dintre cauzele secreţiei inadecvate de insulină în DZ de tip 2, menţionăm: masă β-celulară genetic scăzută (circa 60% faţă de normal) sau incapacitatea menţinerii constante a masei de celule β-pancreatice, datorită unei regenerări inadecvate a acestora; programare gentică a celulelor β pentru o supravieţuire mai mică; mutaţii ale genelor proinsulinei sau

Scanned with OKEN Scanner

insulinei; mutaţii în receptorul insulinic; hipersecreţie a celulelor α (exces relativ sau absolut de glucagon, cu răspuns inadecvat la stimulul său fiziologic reprezentat de hiperglicemie); invadarea amiloidă a celulelor β prin depozite intra şi extracelulare etc.

Pe lângă defectele existente în producerea unei cantităţi adecvate de insulină, un număr încă şi mai mare de defecte poate fi înregistrat în utilizarea insulinei, caracteristice aşa-zisului "sindrom al insulino-rezistenţei". Acestea pot fi înregistrate la nivel de *prereceptor, receptor şi postreceptor insulinic* (tabelul 10.1.).

Tabelul 10.1. *Posibilele defecte cauzatoare de insulino-rezistenţă*

I. **La nivel de pre-receptor**
- anomalie primară (cantitativă sau calitativă) a semnalului insulinic (insulina anormală; legarea şi neutralizarea insulinei);
- degradarea crescută a insulinei;
- prezenţa în sânge a antagoniştilor hormonali (glucagon, cortizol, STH) sau a anticorpilor insulinici;

II. **La nivel de receptor**
- scăderea numărului de receptori;
- scăderea afinităţii insulinei faţă de receptori (receptori anormali);
- alterarea unor funcţii a receptorului, altele decât legarea de receptori, precum scăderea activităţii tirozinkinazei ori autofosforilarea receptorului;

III. **La nivel postreceptor**
- alterări ale sistemului efectorilor, în principal a transportorilor glucozei;
- defecte enzimatice i.c. implicate în metabolismele intermediare.

Defectul prereceptor ar corespunde unei secreţii de insulină anormală (cu diferite anomalii în structura aminoacidică a hormonului), lucru dovedit ca posibil, dar întâlnit foarte rar. Mai frecvent, dar încă foarte rar (sub 10% din cazuri), s-a constatat prezenţa unei secreţii excesive de proinsulină, imposibil de identificat prin metoda radio-imunologică utilizată în mod curent în determinarea insulinei. În această situaţie hiperinsulinismul ar fi în fapt un pseudo-hiperinsulinism. În fine, la circa 10-15% din diabeticii de tip 2 la debut se constată, în ser, prezenţa unor anticorpi antiinsulari, care ar putea afecta legarea insulinei de receptori. Încă şi mai rar, sunt cazurile în care pot fi detectaţi în ser anticorpi antireceptor insulinic. Tot în această categorie (defect prereceptor) trebuie incluse cazurile în care hiperglicemia se datorează creşterii hormonilor de contrareglare, în special a cortizolului.

Defectul de receptor poate consta fie în scăderea numărului lor pe suprafaţa membranelor celulare, fie în alterarea structurii acestui receptor,

Scanned with OKEN Scanner

ca urmare a unor defecte genetice. Unii autori consideră că defectul de tip receptor ar putea cu greu explica hiperglicemia diabetică, întrucât se ştie că efectul insulinic maximal se obţine prin stimularea (ocuparea) a numai 15-20% din toţi receptorii insulinici.

Defectul postreceptor pare a juca rolul cel mai important în explicarea tulburărilor din DZ de tip 2. Astfel s-a putut constata că activitatea proteinkinazei celulare, prima verigă intracelulară declanşată după unirea insulinei cu receptorul specific, este scăzută în DZ de tip 2. Ea poate avea legatură cu scăderea numărului sau funcţiei transportorilor intracelulari de glucoză (GLUT 4), care explică defectul de pătrundere intracelulară a glucozei. Scăderea glicogensintetazei musculare sau a hexokinazei hepatice poate explica rezistenţa la insulină apărută în etapa post-receptor.

10.5. Efectul "toxic" al hiperglicemiei (254, 284, 485, 486, 487; LP: 219)

Deşi glucoza, chiar în concentraţii crescute, nu poate avea efecte toxice în sensul strict al cuvântului, totuşi persistenţa unor valori glicemice crescute poate induce în celulele ß-pancreatice modificări de tip "desensibilizant", adică de tolerare a unor glicemii anormal crescute, la care celula β-pancreatică ar trebui să răspundă, dar nu mai este capabilă să o facă. În aceste cazuri celula β-pancreatică devine "oarbă" la glucoză, dar poate răspunde relativ normal la alţi stimuli (glucagon, arginină, sulfonilureice).

Acest fenomen pare a fi parţial reversibil în condiţiile normalizării glicemiei pe o perioadă de câteva zile, fie prin administrare de insulină, fie prin folosirea medicaţiei orale β-stimulatorie.

Teoria "glucotoxicităţii" presupune intervenţia fie a unui proces de resetare mai înaltă a nivelului glicemic la care funcţionează celulele β-pancreatice, fie a unui proces de "oboseală" a acestora, fie, în fine, a "epuizării" parţial reversibile, a aparatului insulinosecretor β-celular. Aceasta din urmă ar putea fi legată de scăderea numărului sau a funcţiei transportorilor de glucoză (GLUT 2), care asigură trecerea moleculelor de glucoză din spaţiul extracelular în celula β.

10.5.1 Factorii genetici în DZ de tip 2 (178, 218, 235, 251, 278, 319, 325, 344, 355, 360, 412, 416, 418, 419, 443, 424; LP 13, 52, 219)

Deşi *ereditatea* este mai bine exprimată în tipul 2 de diabet (se întâlneşte în până la 50% din cazuri, iar pentru gemenii monozigoţi concordanţa este de 100%), baza sa *genetică* este mai puţin cunoscută decât

Scanned with OKEN Scanner

în tipul 1 de diabet. Deşi agregarea familială a DZ este evidentă, nici genele implicate, nici modul de transmitere a defectelor nu este încă precizat. Unele date sugerează moştenirea autosomal-dominantă a unor defecte *poligenice*. Este posibil ca alelele diabetogene să fie extrem de numeroase şi variabile atât de la etnie la etnie, cât şi de la individ la individ în cadrul aceleiaşi etnii.

În subcapitolele anterioare au fost enumerate numeroase defecte genetice, care din păcate au fost identificate numai într-un procent limitat din cazurile de DZ de tip 2. Ponderea lor variabilă în inducerea bolii clinic manifeste, explică de ce în unele cazuri aceasta apare în decada a 4-a, a 5-a, a 6-a sau chiar a 7-a de viaţă. Dintre defectele moştenite, identificate în DZ de tip 2, menţionăm următoarele: gena insulinei (cromozomul 11), a receptorului insulinic (cromozomul 19), a glucokinazei (cromozomul 20), a transportorilor de glucoză (GLUT 2; GLUT 4 - o proteină cu 509 aminoacizi, produsă de o genă de 8 kbaze, situată pe cromozomul 17), a peptidului amiloidogen numit amilină (co-secretat cu insulina în celula β-pancreatică), a canalelor ionice de conductanţă mare pentru K^+ (cromozomul 10) şi posibil a canalelor ionice de K^+ dependente de voltaj sau a celor sensibile la ATP, gena glicogensintetazei (cromozomul 19) şi a unor gene mitocondriale, care controlează secvenţe metabolice post-receptor.

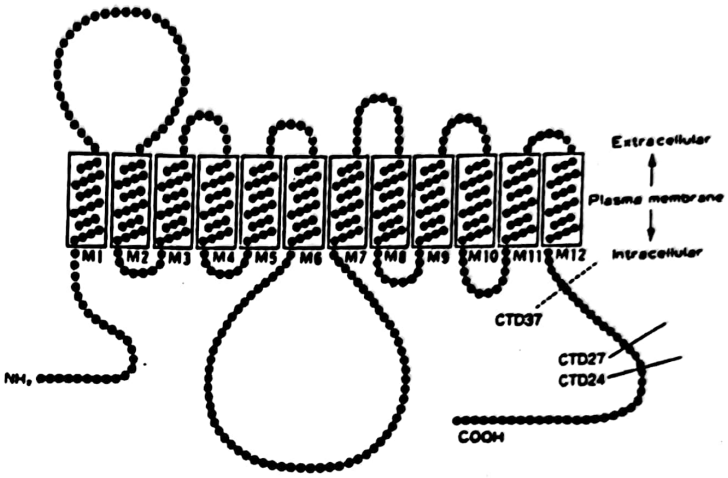


Fig10.10. *Transportorul de glucoză cuprinde 12 domenii aminoacidice transmembranare care încep şi sfârşesc intracelular, la o extremitate cu NH_3 la cealaltă cu COOH*

În cele mai multe cazuri, prima secvenţă fiziopatologică constă într-o *rezistenţă periferică crescută la acţiunea insulinei*, tradusă printr-o *scădere a consumului periferic de glucoză*. Defectul este genetic şi apare cel mai probabil în ţesuturile insulino-dependente, în teritoriul *post-receptor*. Scăderea activităţii glicogensintetazei în ţesutul muscular şi a hexokinazei în celulele hepatice, sunt două exemple tipice. În această etapă, răspunsul secretor β-pancreatic este normal. Pentru a învinge rezistenţa periferică, secreţia insulinică creşte, inducând un *hiperinsulinism funcţional*, care ocazional poate induce episoade hipoglicemice, urmate de consum alimentar

crescut şi câştig în greutate. La "prediabetici" (femei care au născut copii macrosomi, descendenţi din diabetici sau persoane obeze) se pot pune în evidenţă atât insulino-rezistenţa, cât şi hiperinsulinismul.

Un inventar provizoriu al tulburărilor înregistrate în fazele precoce ale DZ de tip 2 este redat în tabelul 10.2.

Tabelul 10.2. *Tulburări înregistrate în fazele precoce ale diabetului insulino-independent*

- hiperinsulinism: insulina bazală > 15 μU/ml
- obezitatea abdominală (de tip android): raport talie/şold > 0,8 la F şi > 0,95 la B
- hiperproinsulinemie (>10% din insulina determinată radioimunologic)
- scăderea fazei precoce a insulinei plasmatice după administrarea i.v. a glucozei
- întârzierea răspunsului secretor β-celular (decalaj între creşterea glicemică şi răspunsul insulinemic, cu deplasarea la dreapta a celui din urmă)
- rezistenţa crescută la insulină în ţesutul muscular şi adipos
- scăderea numărului/activităţii transportorului intracelular de glucoză (GLUT 4)*
- predominanţa oxidării i.c. a lipidelor în detrimentul oxidării glucozei
- scăderea sensibilităţii celulelor β la stimulul lor fiziologic (hiperglicemia), probabil prin defect de glucokinază (considerat senzorul glicemic intracelular). Acest defect se întâlneşte în tipul de diabet numit MODY ("Maturity onset diabetes în young")
- producţia hepatică crescută de glucoză (expresie a hiperglucagonemiei asociată hipoinsulinismului relativ)

* Transportul intracelular al glucozei în ţesuturile insulino-dependente (muşchi, ţesut adipos, celule hepatice, insule Langerhans) se face cu ajutorul unor molecule proteice denumite "transportori de glucoză" (prescurtat GLUT, de la "*Glucose transporter*", şi numerotate de la 1 la 4). Există diferenţe în structura şi chiar funcţia transportorilor din diferite tipuri de celule, ca de exemplu: GLUT 1, în muşchi şi în unele structuri nervoase; GLUT 2, în celulele β-pancreatice; GLUT 4, în muşchi; GLUT 5, în epiteliul intestinal.

În concluzie, în patogenia DZ de tip 2, contribuie în mod variabil doi factori: *insulino-rezistenţa şi insulino-deficienţa.* În momentul diagnosticării diabetului, nu se ştie care dintre cei doi factori predomină fiziopatologic, şi nici care a apărut primul. De aici interesul pentru studiul fazelor *preclinice* ale tulburării, care pot apărea cu mai mulţi ani înaintea debutului clinic al bolii.

10.5.2. Factorii de mediu în DZ de tip 2 (178, 389, 484, 485, 486, 487; LP 108, 143, 155, 219)

(a) *Sedentarismul* este un factor diabetogen important, deşi greu de demonstrat, întrucât încercările de cuantificare a activităţii fizice pe bază de chestionar implică dificultăţi majore. Se ştie că *activitatea fizică* creşte sensibilitatea ţesuturilor periferice la insulină, ameliorând (crescând) toleranţa la glucoză. Evident, *sedentarismul* are un efect invers, scăzând

Scanned with OKEN Scanner

toleranţa la glucoză. Unele studii efectuate în Ţările Scandinave, au arătat că efortul fizic are un efect protector împotriva apariţiei DZ de tip 2, la persoane cu ereditate diabetică sau la cei cu toleranţă alterată la glucoză, prin ameliorarea sensibilităţii la insulină şi prin prevenirea obezităţii.

Relaţia între obezitate şi DZ de tip 2 este extrem de importantă şi complexă, motiv pentru care va fi tratată separat. Aici ne mărginim în a remarca relaţia dintre obezitate, sedentarism şi toleranţa la glucoză. S-a constatat că pe măsura instalării obezităţii, gradul de activitate fizică scade, paralel cu scăderea progresivă a toleranţei la glucoză. Totuşi, scăderea în greutate la persoanele cu obezitate abdominală, deşi rareori obţinută, se asociază totdeauna cu o ameliorare a toleranţei la glucoză. Întrucât scăderea în greutate se obţine prin ajustarea dietei şi creşterea activităţii fizice, efectul favorabil asupra toleranţei la glucoză este explicat, cel puţin parţial, prin ameliorarea sensibilităţii periferice la acţiunea insulinei.

(b) *Factorul nutriţional* pare a fi un element extrem de important. S-a constatat că în perioadele de război sau de foamete, incidenţa diabetului zaharat (ca şi a obezităţii, de altfel) scade în mod semnificativ. Acest efect antidiabetogen al aportului caloric scăzut poate fi evident într-o perioadă scurtă de timp, de câteva luni. Dimpotrivă, efectul diabetogen al excesului ponderal se cumulează pe o perioadă de timp mult mai îndelungată (decenii).

Este interesant de menţionat că în preistoria omului, alimentaţia a fost precară şi puţin variată. Revoluţia modernă în agricultură şi industrie a modificat profund stilul de alimentaţie (dar şi de activitate fizică), modificând, de asemenea, şi preferinţele alimentare către produsele rafinate, cu densitate calorică mare (datorită conţinutului mare în grăsimi) şi sărace în fibre alimentare (glucidele complexe din legume şi cereale). Aceste modificări alimentare s-au cumulat în timp, acţionând în sensul realizării excesului ponderal, suprasolicitării funcţiei pancreatice şi scăderii sensibilităţii periferice la acţiunea insulinei. Toate acestea contribuie la scăderea metabolismului periferic al glucozei şi apariţia hiperglicemiei. Asocierea acesteia cu dislipidemiile, hipertensiunea arterială, hiperuricemiile au adăugat factori diabetogeni suplimentari.

Dintre factorii nutriţionali direcţi, *dietele hiperlipidice* s-au dovedit a fi capabile să inducă o rezistenţă periferică crescută la acţiunea insulinei, prin competiţia pe care utilizarea periferică a acizilor graşi liberi o are faţă de glucoză, a cărui oxidare este inhibată ("efectul Randle").

La rândul lor, dietele sărace în glucide complexe pot avea un efect diabetogen prin conţinutul scăzut în fibre alimentare, compuşi importanţi pentru evitarea creşterilor glicemice postprandiale, rapide şi mari. Într-un studiu efectuat de noi la 4 categorii de persoane (normoponderali, dislipidemici, diabetici de tip 2 şi obezi), am putut constata o diferenţă

Scanned with OKEN Scanner

semnificativă în aportul de fibre alimentare, net scăzut la diabetici şi obezi (fig. 10.11).

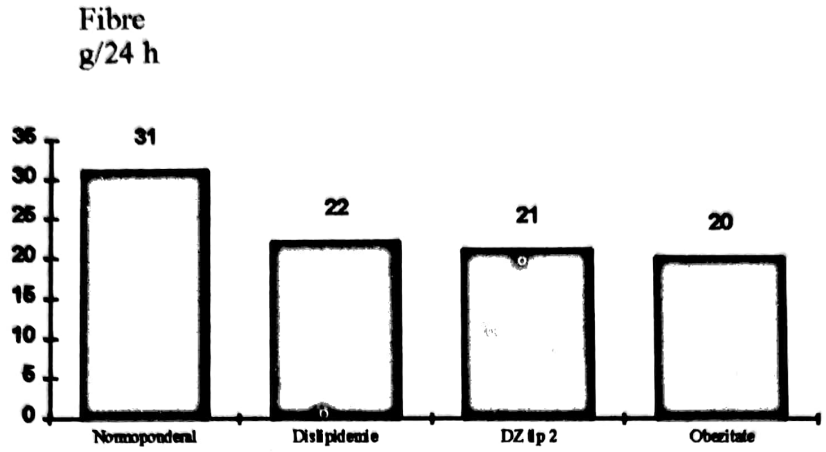


Fig.10.11 *Aportul de fibre alimentare calculat la 4 loturi a câte 100 de subiecţi*

(c) *Factorul chimic şi farmacologic diabetogen* a fost introdus numai în ultimul secol. În această categorie sunt incluse substanţele chimice utilizate în agricultură (pesticide), în conservarea şi prelucrarea industrială a alimentelor, care vor ajunge în organismul uman în cantităţi greu de controlat. Se cunoaşte puţin despre sinergia pancreato-toxică a diferitelor substanţe, şi încă şi mai puţin despre efectul de cumulare în timp. De altfel, se ştie că diabetul experimental poate fi produs folosind unele substanţe cu specificitate pancreato-toxică, precum Aloxanul sau Streptozotocinul.

Mai multe clase medicamentoase sunt cunoscute pentru efectul lor diabetogen. Dintre acestea menţionăm: cortizonicele, diureticele, unele substanţe antiinflamatoare, β-blocantele, preparatele hormonale şi alte preparate mai rar utilizate în practica curentă, redate în tabelul 10.3.

Tabelul 10.3. - *Medicamente cu potenţial diabetogen*

Diuretice	Aspirina
Blocante β-adrenergice	Glucocorticoizii
Blocante ale canalelor de calciu	Contraceptivele orale (estrogenice şi
Agonişti α-clonidina	progesteronice)
Agonişti β-adrenergici	Testosteronul
Acidul nicotinic	Hormonii tiroidieni
Alcoolul	Libriumul
Pentamidina	Dapsonul
Encainida	Amoxapinul
Dilantinul	Indometacinul
Rifampicinul	Teofilina
Izoniazida	Cimetidina
Fenotiazinele	Acidul nalidixic (negram)
Ciclosporina	Uleiul de peşte (acizii graşi ω-3)
Litiumul	Antidepresivele triciclice
	Asparaginaza

Scanned with OKEN Scanner

Procesul de *urbanizare* şi *stresul* fac parte dintre factorii de mediu care pot contribui la apariţia diabetului pe fondul susceptibilităţii genetice.

(d) *Stressul* este al patrulea factor de mediu cu important potenţial hiperglicemiant. Acesta este mediat de excesul hormonilor de contrareglare: adrenalină, noradrenalină, cortizol, STH şi glucagon. Aceştia acţionează asupra ficatului, crescând glicogenoliza şi neoglucogeneza, şi asupra ţesuturilor periferice, scăzând captarea celulară a glucozei. Inhibiţia de către catecolamine a celulelor ß-pancreatice, poate scădea răspunsul secretor insulinic. La persoanele cu rezervă funcţională pancreatică scăzută, stresul poate fi un factor etiopatogenetic semnificativ, în special în ceea ce priveşte decompensarea unei tulburări latente (genetic determinate) în sistemul de glicoreglare.

Decompensarea diabetului într-o perioadă stresantă (deseori invocată de subiecţi) subliniază rolul diabetogen al hormonilor de contrareglare, care pot dezechilibra statusul pacienţilor, mergând până la instalarea comei diabetice cetoacidotice. Trebuie totuşi menţionat că un stres major modifică fundamental programul terapeutic al pacientului şi aportul alimentar, factori importanţi în inducerea decompensării metabolice.

Rolul etiopatogentic al stresului poate fi bine ilustrat de analiza realizată de noi, a relaţiei pozitive între stresul reprezentat de cutremurul catastrofal din 4 martie 1977 şi instalarea, două luni mai târziu (luna mai), a unor cazuri de DZ nou descoperite, numeric semnificativ mai mare decât cel înregistrat în aceaşi lună din anul precedent (1976) şi din cel care a urmat (1978) (fig.10.12). Interesant de notat că un important număr de pacienţi au acuzat instalarea bruscă a simptomelor tipice (poliurie, polidipsie, polifagie) chiar din orele care au urmat cutremurului.

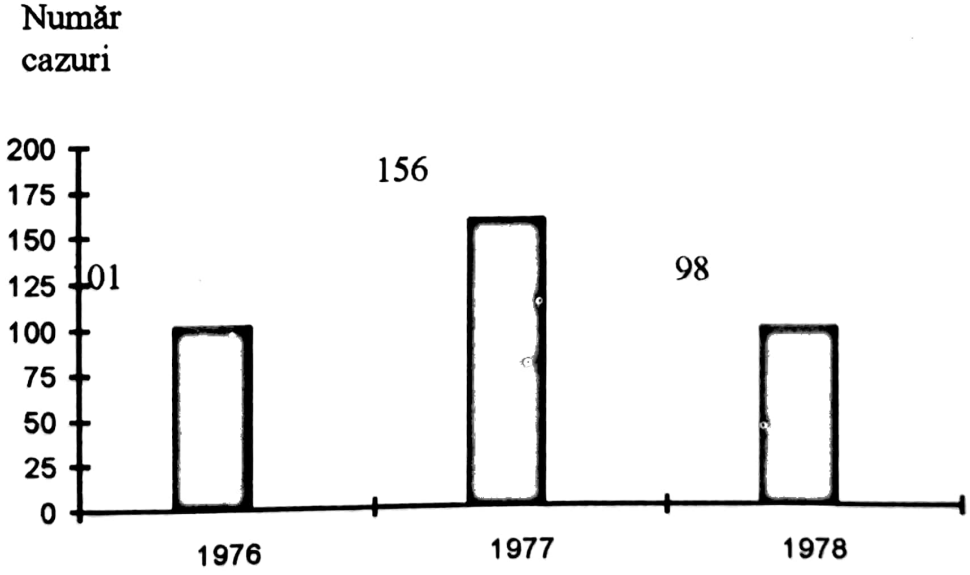


Fig.10.12. *Numărul de cazuri noi înregistrate în luna mai a anului 1977 (anul cutremurului) a fost semnificativ mai mare decât cel înregistrat în aceaşi lună, în alţi ani.*

Scanned with OKEN Scanner

Într-o investigaţie realizată printre 1000 diabetici nou descoperiţi, luaţi la întâmplare, aceştia au invocat stresul ca factor etiologic principal în 47% din cazuri, în alte 27% din cazuri stresul fiind menţionat pe locul al doilea sau al treilea. În unele cazuri mai rare, hiperglicemia de stres poate fi numai tranzitorie. Totuşi, excluderea unui diabet latent nu poate fi făcută în aceste cazuri decât printr-o urmărire ulterioară, atentă, a lor.

Mecanismele de ansamblu operante în apariţia şi evoluţia diabetului zaharat de tip 2 sunt redate în fig. 10.13.

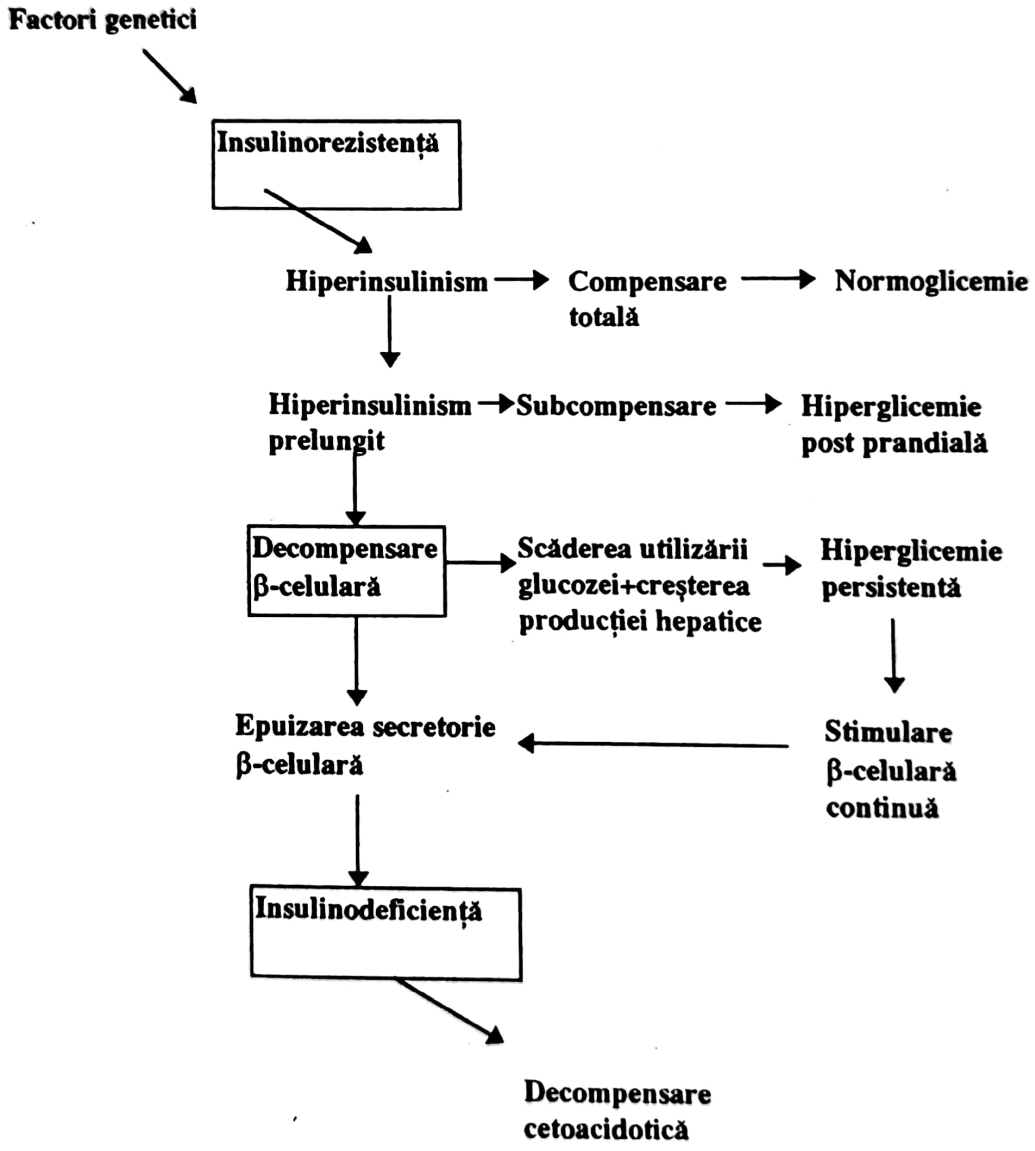


Fig. 10.13. *Mecanismele fiziopatologice implicate în debutul şi evoluţia diabetului zaharat de tip 2*

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **11**

INTERRELAŢIA ETIOPATOGENETICĂ OBEZITATE - DZ TIP 2

11.1. Introducere (LP: 485,486,487; LP: 8,85,211)

Obezitatea este cea mai frecventă boală metabolică, iar prin natura sa, cea mai uşor de pus în evidenţă. Indicele ponderal sau indicele masei corpului, calculate prin cunoaşterea înălţimii şi greutăţii, sunt parametri "statici", mult mai uşor de determinat decât glicemia, lipidele plasmatice sau chiar presiunea arterială. Obezitatea "se vede", fiind o caracteristică "publică" a pacientului, în timp ce alte tulburări metabolice se diagnostichează pe baza unor determinări biochimice.

11.2. Definirea şi frecvenţa obezităţii (484, 485, 486, 487; LP: 26, 42,183,211)

Studiul distribuţiei greutăţii corpului în populaţia generală apare ca o funcţie continuă, fără o distincţie precisă între subponderali, normoponderali şi obezi. În mod normal, grăsimea reprezintă 10-15% din greutatea corpului la bărbaţi şi 20-25% la femei. Definirea obezităţii poate fi făcută pe baza creşterii masei adipoase, peste 15% la bărbaţi şi peste 25% la femei.

Masa adipoasă poate fi determinată prin mai multe metode: măsurarea densităţii corpului; măsurarea potasiului de schimb sau a apei totale, utilizând tehnica diluţiei unor izotopi; determinarea impedanţei electrice; tehnicile de imagistică (tomografie computerizată, dubla absorbţiometrie fotonică, rezonanţa magnetică nucleară, activarea neutronică).

Cei mai folosiţi indicatori ai obezităţii sunt cei antropometrici: înălţimea şi greutatea; circumferinţele şi diametrele; grosimea stratului adipos. Limitele acestor parametri pentru diagnosticarea obezităţii sunt indicate în tabelul 11.1.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 11.1. *Calculul unor indici antropometrici ce definesc obezitatea*

1. Formula Broca*: înălţimea (I) în cm - 100 = greutatea recomandabilă
2. Indicele masei corpului (IMC) sau "Body Mass Index" (BMI)
Greutatea (G) în kg / I (m^2). Valori normale: 20-25
Obezitatea > 25 la F şi > 27 la B
Exces ponderal = între 23-24 la F şi între 26-27 la B
3. Formula Lorentz de calcul a greutăţii normale**
Pentru bărbaţi: G (kg) = I-100 - (I-150/4)
Pentru femei: G (kg) = I-100 - (I-150/2)
4. Formula MLI ("Metropolitan Life Insurance")
Pentru bărbaţi: G (kg) = 50+0,75[(I-150)] + [(vârsta (ani) -20/4)]
Pentru femei: valoarea formulei pentru bărbaţi se înmulţeşte cu 0,9
5. Raportul talie/şold (T/S) (WHR: Waist to Hip Ratio)***
Circumferinţa taliei (cm)/circumferinţa şold
Normal: < 0,9 la B; < 0,8 la F
Obezitatea abdominală = T/S > 0,9
6. Grosimea paniculului adipos în regiunea tricipitală
Obezitate: > 20 mm la B şi > 30 mm la F
7. Studiul celularităţii ţesutului adipos
Obezitate hiperplazică > $20x10^9$ celule
Obezitate hipertrofică > 0,4 µg trigliceride/celulă

* - indice bun pentru înălţimile medii (155-175 cm); la extreme (scunzi, înalţi) este inaplicabilă

** - formula ţine cont de sex şi vârstă, aşa cum o face şi formula MLI

*** - indicator suplimentar pentru definirea tipului (android sau ginoid) de obezitate

Excluzând retenţia hidrică generalizată sau localizată, obezitatea poate fi definită destul de precis pe baza cunoaşterii înălţimii şi greutăţii. Indicele masei corpului se mai numeşte şi indicele Quetelet şi poate fi calculat folosind tabele sau diagrame ce definesc limitele normalului, ale excesului ponderal şi ale obezităţii. El se corelează bine cu măsurarea grăsimii corpului (metoda standard a densitometriei). Valorile corespund cu un indice ponderal > 120% (adică un exces ponderal > 20% faţă de greutatea recomandabilă). Limita adoptată pentru definirea obezităţii se bazează pe studiile populaţionale care indică o relaţie pozitivă între mortalitate şi creşterea greutăţii dincolo de anumite limite (fig.11.1).

Scanned with OKEN Scanner

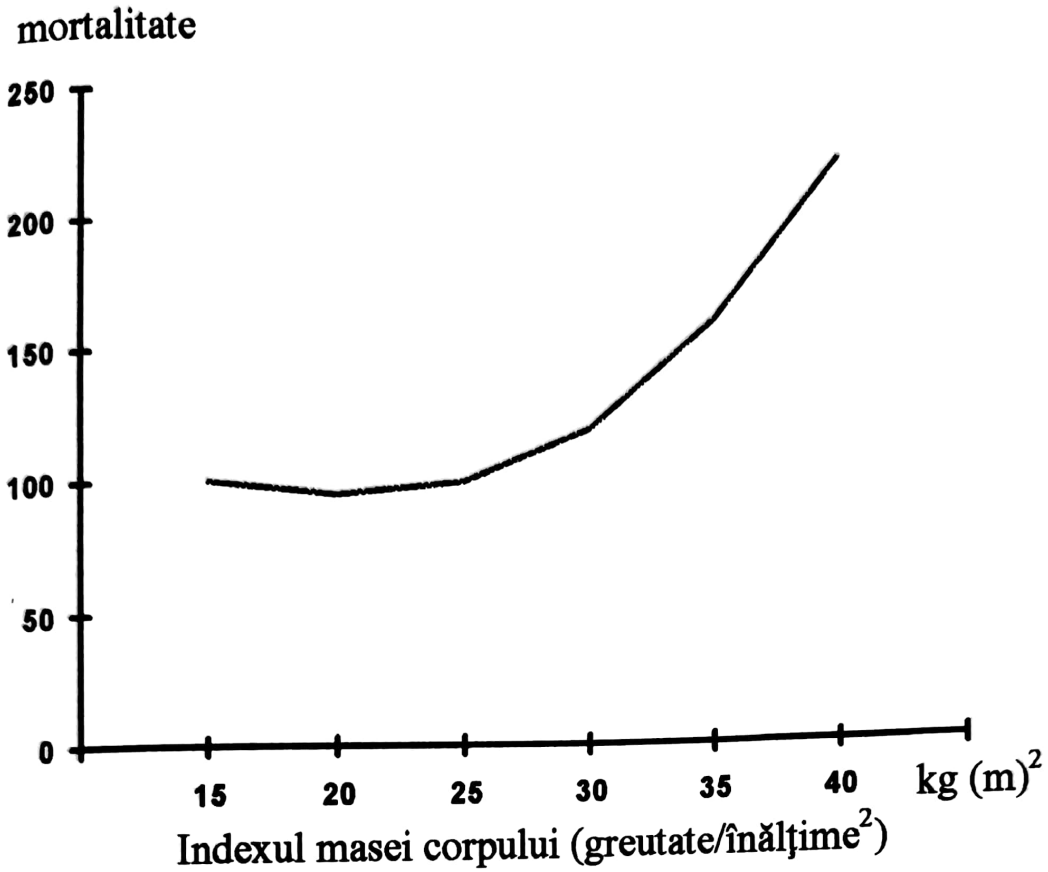


Fig.11.1. *Relaţia dintre excesul ponderal şi mortalitate*

În funcţie de criteriul adoptat pentru definirea obezităţii, frecvenţa acesteia în populaţia adultă în diferite ţări sau grupări etnice variază între 10 şi 50%. La noi în ţară, ea este circa 17% în mediu rural şi circa 20% în mediu urban, fiind mai frecventă la femei decât la bărbaţi. La copii frecvenţa obezităţii este de 5-10%. Raportată la grupele de vârstă adultă, obezitatea prezintă o creştere importantă după vârsta de 25 de ani la femei şi 35 de ani la bărbaţi.

11.3. Cauzele obezităţii (231, 240, 374, 375, 444, LP: 26, 42, 85)

Excesul ponderal ia naştere atunci când caloriile consumate depăşesc cheltuiala energetică. Factorii ce contribuie la realizarea acestui dezechilibru sunt numeroşi şi variabili ca prezenţă de la caz la caz. Intervin factori genetici (probabil esenţiali) şi factori de mediu, care acţionează pe căi nervoase, endocrine sau metabolice.

Factorul ereditar joacă un rol decisiv în inducerea obezităţii, fie prin moştenirea unor defecte genetice propriu-zise, fie prin moştenirea unui anumit comportament alimentar (tendinţă către aport caloric crescut, apetit pentru lipide sau alte alimente cu densitate calorică mare) sau a unui anumit

Scanned with OKEN Scanner

comportament cinetic (mişcări economicoase, activităţi statice, viaţă sedentară), acestea două din urmă facilitând câştigul ponderal prin stocare energetică excesivă.

Importanţa factorului ereditar rezultă din agregarea familiară a acestei tulburări (fig.11.2) care poate atinge 100% pentru gemenii univitelini, 80% când ambii părinţi sunt obezi, dar numai 10% când nici unul dintre părinţi nu este obez.

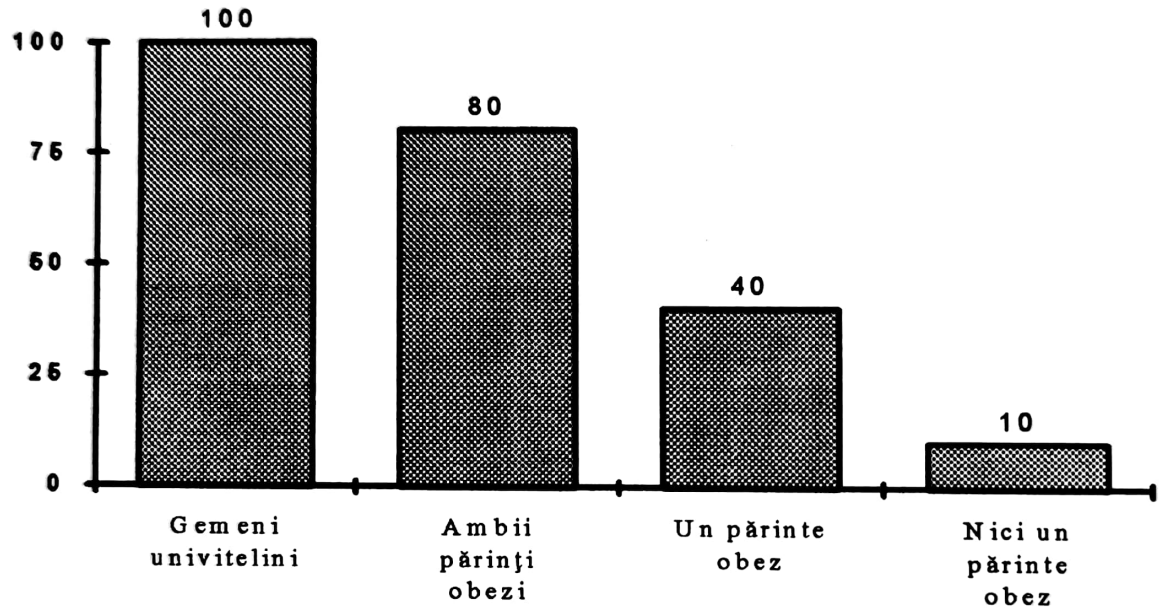


Fig.11.2. *Frecvenţa obezităţii legată de factorul ereditar*

Factorii metabolici indicaţi în tabelul 11.2 , în cea mai mare parte determinaţi genetic, acţionează în final prin 3 mecanisme diferite:

1. *Nivelul randamentului energetic* (crescut la obezi, printr-o termogeneză scăzută), având ca substrat unele defecte enzimatice, hormonale sau în structura canalelor ionice;

2. *Mobilitatea rezervelor energetice* (scăzută la obezi), dependentă de activitatea lipazei adipocitare sau a tonusului simpatic al receptorilor β_3-adrenergici adipocitari

3. *Controlul neurohormonal* al apetitului, ca de exemplu lipsa inhibiţiei aportului alimentar în perioada câştigului în greutate, datorită unui defect al receptorilor hipotalamici pentru leptină.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 11.2. *Factorii metabolici şi neuroendocrini implicabili în patogenia obezităţii*

- Scăderea activităţii simpatice şi a termogenezei, în special în ţesutul adipos cenuşiu
- Hiperinsulinismul indus în special prin "faza cefalică" a secreţiei de insulină
- Hipercorticismul
- Hiper ori hipogonadismul
- Creşterea activităţii lipoprotein-lipazei adipocitare
- Modificarea pompei de sodiu
- Modificări ale transportorilor de glucoză
- Scăderea turnover-ului proteic

Intervenţia acestor mecanisme în inducerea obezităţii va fi analizate ulterior. Menţionăm aici numai dificultăţile mari pe care le întâmpină calculul unui *bilanţ energetic*. O eroare minimă în aprecierea metabolismului bazal, de numai 1%/24 h, corespunde în calcul cu un câştig sau o pierdere în greutate de 1kg ţesut adipos/an x 40 kg între 20-60 ani. Chiar şi cele mai scrupuloase studii de bilanţ energetic acceptă o eroare de ± 5-10%. De aici controversele mari ce există în literatura de specialitate, atunci când sunt raportate studii de bilanţ energetic la pacienţi obezi.

11.4. Formele clinice ale obezităţii (10, 426, 485, 487, LP: 6, 42)

Obezităţile pot fi împărţite în funcţie de mai multe criterii:

(a) *Criteriul cantitativ* - se referă la mărimea excesului ponderal, dincolo de limita de + 20% considerată valoarea superioară a normalului. Din acest punct de vedere obezităţile se împart în:

1. obezitate moderată: +20-40%
2. obezitate medie: +41-100%
3. obezitate severă: > 100%

(b) *Criteriul etiopatogenetic* - se referă la factorul cauzal posibil, de cele mai multe ori multiplu sau greu de precizat:

1. obezitate *primară* (familială; nefamilială), care poate fi: cu *hiperfagie*; cu *sedentarism* sau *mixtă*.
2. obezitate *secundară* unor cauze cunoscute (endocrine, hipotalamice) sau făcând parte din tabloul clinic al unor sindroame genetice complexe, întâlnite în special la copil.

Scanned with OKEN Scanner

(c) *Criteriul celularităţii* - adică al numărului de adipocite, care poate fi determinat bioptic (adipocitometrie). Tehnica este dificilă şi nu se aplică în practica obişnuită. Obezităţile se împart în 3 forme:

1. obezităţi hiperplazice - > $3x10^{10}$; diametrul < 100 μ,
2. obezităţi hipertrofice - < $3x10^{10}$; diametrul > 100 μ
3. obezităţi mixte - (hiperplazice şi hipertrofice).

Obezităţile hiperplazice se întâlnesc mai frecvent în forma ginoidă (subcutanată), în special când debutul tulburării a avut loc în copilărie, perioadă în care se înregistrează diferenţierea celulară şi proliferarea adipocitară. Aceasta are loc în primii 2 ani ai vieţii şi apoi în perioada prepubertară. Pentru acest motiv, alimentaţia din perioada copilăriei joacă un rol important în evoluţia greutăţii la vârsta adultă. Deşi mai puţin de 1/3 din obezii adulţi au fost supraponderali în copilărie, s-a constatat că mulţi dintre copii obezi devin şi adulţi obezi.

În tabelul 11.3. sunt redate principalele diferenţe între cele două forme de obezitate, cea hiperplazică şi cea hipertrofică.

Tabelul 11.3. *Diferenţele esenţiale între obezitatea hiperplazică şi cea hipertrofică*

Caracteristica	Obezitate hiperplazică	Obezitate hipertrofică
Mărimea excesului ponderal	mare	moderată
Istoric	apariţie mai ales în copilărie	apariţie la adult
Distribuţia grăsimii	mai mult periferic decât central	central (mai ales abdominală)
Celularitate	număr crescut de celule cu volum normal sau uşor mărit	număr normal de celule cu volum mult crescut
Insulinorezistenţa	proporţional cu volumul celular	proporţional cu volumul celular
Tulburări metabolice asociate*	proporţional cu volumul celular	proporţional cu volumul celular
Răspuns la tratament	slab	moderat

* - acestea includ: hiperlipemie, diabet, hiperuricemie, hipertensiune arterială

(d) *Criteriul localizării* - are semnificaţie mai mare pentru considerentele metabolice, decât pentru cele topografice. Se disting 4 forme:.

1. obezitatea androidă - ţesut adipos acumulat în special în partea superioară a corpului. Este denumită uneori şi "obezitate abdominală";
2. obezitatea ginoidă - ţesut adipos acumulat mai ales în regiunea şoldurilor, pe coapse şi în ţesutul subcutanat
3. obezitatea mixtă
4. obezitatea abdominală (viscerală), ce se suprapune în mare măsură cu obezitatea androidă, este cea care se asociază frecvent cu

Scanned with OKEN Scanner

tulburări metabolice multiple, motiv pentru care ne vom referi la ea în mod deosebit.

Obezitatea abdominală reprezintă o formă particulară a depunerii ţesutului adipos, care se acumulează excesiv în jurul organelor din cavitatea peritoneală, motiv pentru care îmbracă un aspect relativ tipic întâlnit mai frecvent la bărbaţi (de unde şi denumirea de obezitate androidă). Ţesutul muscular al acestor persoane este caracterizat printr-o proporţie mai mare de fibre musculare de tip 2B (cu activitate glicolitică mare, de tip anaerob şi care sunt mai insulinorezistente) şi mai puţin fibre de tip 1 (aerobe). Femeile cu acest tip de obezitate prezintă semne de hiperandrogenism: valori crescute ale testosteronului liber şi valori scăzute ale globulinei de legare a hormonilor sexuali. Ţesutul adipos deservit de vena portă este sensibil la stimulii lipolitici, atât la bărbaţii, cât şi la femeile cu obezitate androidă. Lipoliza va produce valori crescute ale AGL, cauză suplimentară de insulinorezistenţă şi ulterior, de scădere a toleranţei la glucoză. Această formă se întâlneşte mai frecvent la bărbaţi decât la femei.

Distincţia antropometrică între obezitatea androidă şi cea ginoidă este dată de raportul talie/şold (talia: la jumătatea distanţei dintre ombilic şi xifoid). Raportul T/S > 0,90 în obezitatea androidă şi < 0,90 în cea ginoidă (fig.11.3)

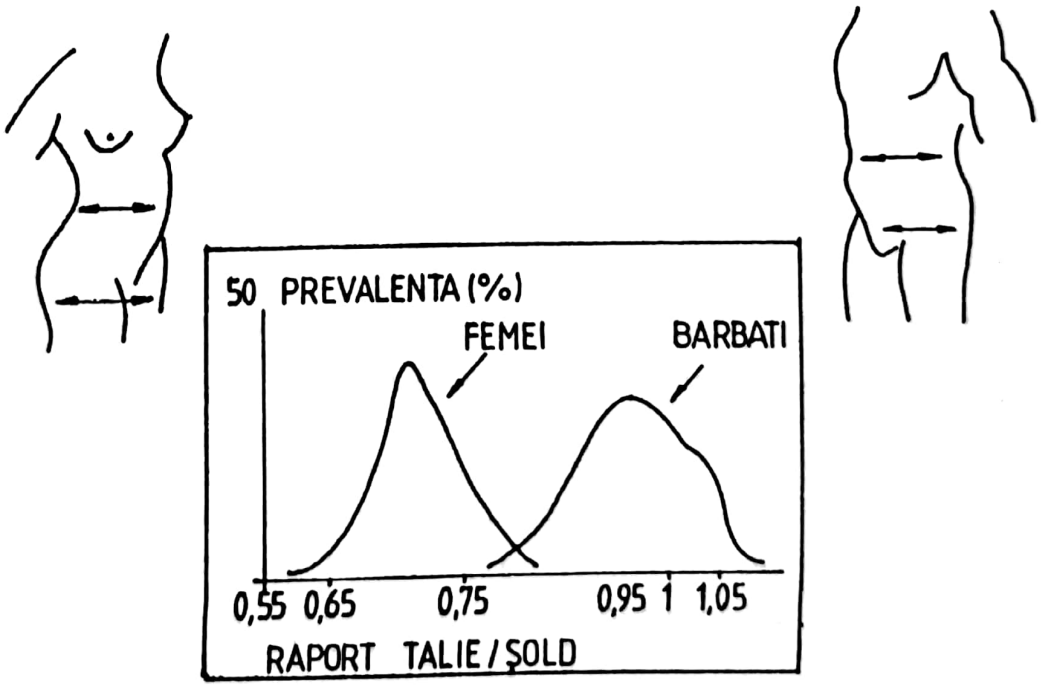


Fig.11.3. *Distribuţia în populaţia generală a raportului talie/şold, la femei şi la bărbaţi*

Întrucât masa adipoasă abdominală este mai bine inervată (prezenţa receptorilor β-adrenergici) decât cea existentă în alte zone, ea este mai activă din punct de vedere metabolic decât cea cutanată. Este caracterizată

Scanned with OKEN Scanner

printr-un număr normal sau uşor crescut de adipocite (obezitate hipertrofică) şi este asociată cu insulinorezistenţa, modificări lipidice importante (hipertrigliceridemie, încărcare grasă a ficatului) şi diabet zaharat. În ultima vreme s-a avansat ideea că obezitatea abdominală ar putea fi nu cauza tulburărilor metabolice, ci o consecinţă a acestora.

Între concentraţia plasmatică a insulinei şi raportul talie/şold există o relaţie pozitivă indicată în fig. 11.4.

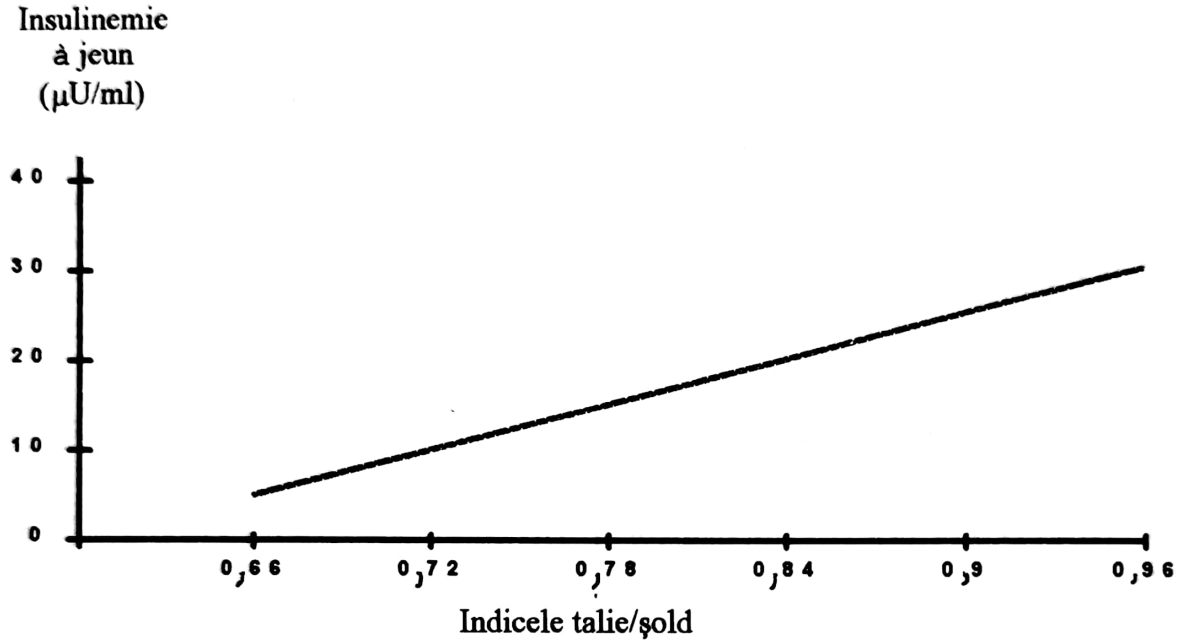


Fig. 11.4. *Relaţia dintre indicele talie/şold şi insulina plasmatică à jeun*

Întrucât această formă se asociază mai frecvent cu DZ de tip 2, ne vom referi la ea în detaliu când vom analiza relaţia diabet-obezitate.

11.5. Fiziopatologia ţesutului adipos (151, 204, 205, 210, 212, 219, 253, 374, 375, 401, 473, LP: 26, 42,79)

(a) ***Structură.*** Principala funcţie a ţesutului adipos este aceea de depozitare energetică. Procentul de trigliceride din ţesutul adipos atinge 85% din conţinutul său, restul fiind reprezentat de proteine (2%) şi apă (13%), adică 15 µl/100 g.

Celula adipoasă apare dintr-un precursor fibroblastic (pre-adipocit) şi se caracterizează prin prezenţa unor proteine specifice, care asigură funcţiile sale. Exprimarea genelor adipocitare specifice (de exemplu, pentru leptină, pentru enzima glicofosfat dehidrogenază ori proteinele de legare a acizilor graşi) este indusă de insulină şi IGF1.

Ţesutul adipos este format din compartimente cu semnificaţie metabolică diferită: cel subcutanat, cel din cavitatea abdominală, cel din măduva osoasă sau din alte zone (între fibrele musculare, de exemplu).

Scanned with OKEN Scanner

Numărul total al adipocitelor la o persoană normoponderală este apreciat la circa $2,7x10^{10}$ celule. Diametrul mediu al unui adipocit este de 100 microni, fiind mai mic (sub 50 microni) sau mai mare (peste 200 microni) în funcţie de cantitatea de trigliceride depozitată în el. În mod obişnuit, conţinutul în trigliceride al unui adipocit este de 0,4-0,6 µg.

Concentraţiile de AGL, glucoză şi aminoacizi liberi din ţesutul adipos sunt mici. Ţesutul adipos nu poate elibera glucoza, dar poate elibera cantităţi mari de AGL şi cantităţi mici de aminoacizi, ca urmare a lipolizei.

(b) Activitatea metabolică a adipocitului. Procesele metabolice din adipocit sunt complexe şi insuficient de bine cunoscute. Sursa acizilor graşi stocaţi în celule este reprezentată de lipoproteinele bogate în trigliceride circulante (chilomicroni, VLDL). Acestea sunt hidrolizate în endoteliul capilarelor de către lipoproteinlipază (LPL), eliberând trigliceridul care este transportat în adipocit. Insulina joacă un rol cheie în acest proces, atât în activarea LPL în ţesutul adipos, cât şi prin facilitarea transportului glucozei (prin activarea transportorilor specifici). Din glucoză se formează α-glicerofosfatul, a cărui esterificare duce la sinteza trigliceridelor. Activitatea crescută a LPL, constatată la mulţi obezi, poate contribui la constituirea excesului ponderal.

Hidroliza trigliceridelor stocate în adipocit eliberează acizi graşi şi glicerol. Reacţia este mediată de lipaza adipocitară, activată prin fosforilare cu ajutorul AMP ciclic, care stimulează proteinkinaza A. Lipaza este activată de adrenalină, noradrenalină, glucagon, ACTH şi STH. Tiroxina şi cortizolul au un rol permisiv. Acestor hormoni li se opune ca acţiune insulina, singura având efect anabolizant adipocitar (fig. 11.5)

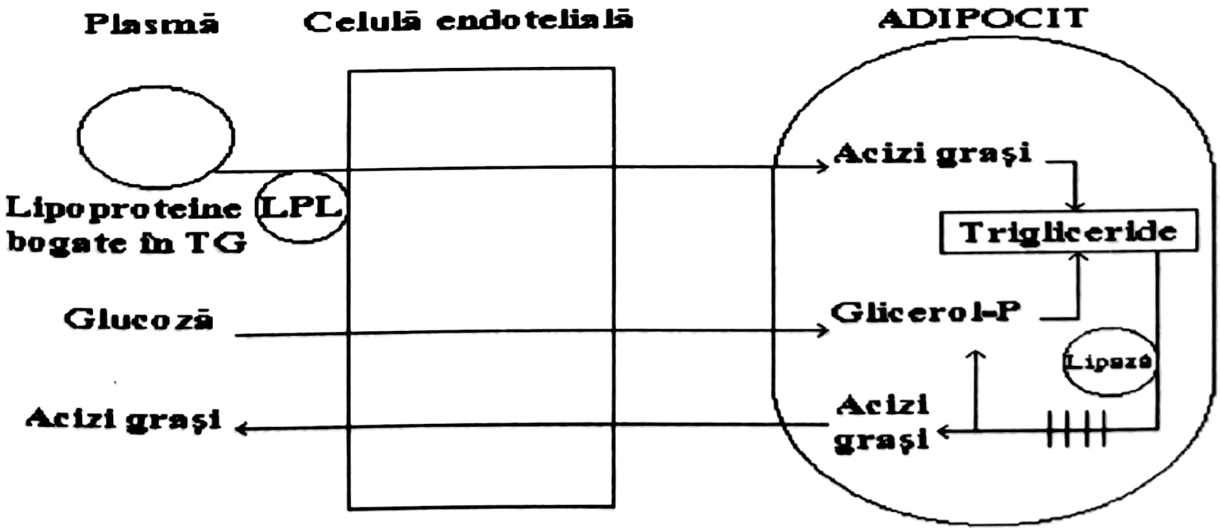


Fig. 11.5. *Reglarea lipogenezei este mediată de lipoproteinlipaza activată de insulină; reglarea lipolizei este activată de lipaza sensibilă la diferiţi stimuli hormonali care declanşează următoarea cascadă de evenimente: activarea adenilatciclazei --> activarea proteinkinazei A --> activarea lipazei (trece din forma inactivă B în forma activă A) --> eliberarea de AGL şi glicerol.*

Scanned with OKEN Scanner

Adipocitul poate produce mai multe proteine funcţionale precum *TNF* ("Tumor Necrosis Factor") din clasa citokinelor (implicate în inducerea insulinorezistenţei), *angiotensinogenul* şi peptidul hormonal *leptina,* implicat în menţinerea homeostaziei ponderale.

Lipoproteinlipaza (LPL) este enzima responsabilă de desfacerea acizilor graşi prezenţi în lipoproteinele circulante bogate în trigliceride. Ea este sensibilă la insulină, activitatea sa fiind crescută în celulele adipoase hipertrofiate. Ea mediază depozitarea crescută a trigliceridelor în ţesutul adipos, participând în realizarea excesului ponderal la obezi. Activitatea sa crescută poate menţine tendinţa de stocare energetică, putând fi inclusă printre posibilele "defecte genetice" care predispun la obezitate. În diabetul zaharat insulinopriv (de tip 1), hipoinsulinismul marcat previne activarea LPL, motiv pentru care trigliceridele circulante nu mai sunt preluate pentru a fi prelucrate, de unde concentraţia mare plasmatică întâlnită în aceste cazuri ("serul lactescent" al diabeticilor internaţi în comă inaugurală).

(c) ***Adipocitul glandă endocrină.*** De un interes deosebit se bucură descoperirea funcţiei hormonale a ţesutului adipos, care secretă *leptina* (în greceşte "leptos" înseamnă mic), o proteină având greutatea moleculară de numai 16 Kd, alcătuită din 146 aminoacizi. Gena acestei proteine, numită şi "gena obezităţii" (*ob*), descoperită iniţial la şoareci, apoi la om, este exprimată numai în ţesutul adipos iar produsul său, leptina, este considerat ca un semnal central pentru saţietate. Pentru aceasta se pare că interacţionează cu neuropeptidul Y din hipotalamus. La şobolani, expresia genei *ob* a fost găsită crescută, atât în condiţii de aport alimentar exagerat, cât şi prin administrarea de insulină.

Atât la animalul obez, cât şi la omul obez, concentraţia leptinei serice este de 3-4 ori mai mare decât la normoponderali (Segal şi Etal, *Diabetes* 45:998, 1996) (fig. 11.6). La şoarecii obezi (*ob/ob*), o mutaţie în gena obezităţii împiedică producerea leptinei în ţesutul adipos, privând animalul de elementul inhibitor al centrului foamei, fapt ce explică hiperfagia, apariţia obezităţii şi apoi a diabetului. Dimpotrivă, administrarea de leptină acestor şoareci duce rapid la scăderea în greutate şi la normalizarea glicemiei. Relaţia obezităţii cu DZ la aceste animale sugerează posibila interrelaţie leptină-insulină, cu atât mai mult cu cât date recente au demonstrat că leptina se corelează pe termen scurt (zile) cu aportul de glucide (Jenkins et al., *Diabetologia*, 40:348, 1997). Scăderea leptinei serice destul de repede după scăderea glucidelor alimentare ar semnifica mecansimul reglator de prezervare a rezervelor glicogenice. Pentru acest mecanism pledează şi faptul că administrarea neuropeptidului Y (implicat în medierea efectelor leptinei) poate stimula preferenţial aportul de glucide.

Scanned with OKEN Scanner

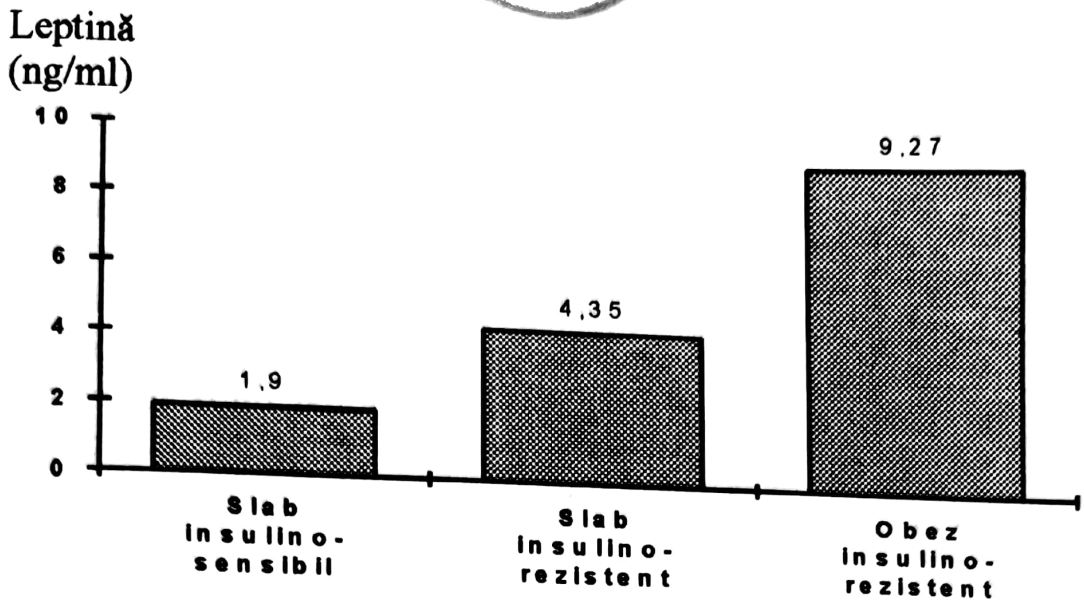


Fig. 11.6. *Valorile leptinei serice în funcţie de masa adipoasă şi sensibilitatea la insulină*

Obezitatea şoarecelui determinată de lipsa creşterii secreţiei de leptină ca răspuns la câştigul în greutate, constituie un mecanism care nu poate fi regăsit la om, întrucât în această situaţie leptina plasmatică creşte proporţional cu creşterea în greutate. Întrucât răspunsul adecvat la creşterea leptinei este scăderea aportului alimentar şi creşterea cheltuielilor energetice (cu rezultanta scăderea în greutate), răspuns care lipseşte la pacienţii obezi, se presupune că defectul în obezitatea umană constă în alterarea receptorilor hipotalamici ai leptinei. O mutaţie prezentă în receptorul hipotalamic al leptinei a fost identificată la şoarecii *db/db*. La aceştia, administrarea leptinei nu inhibă senzaţia de foame şi nu induce scăderea în greutate, aşa cum se întâmplă la şoarecii normali sau la cei cu deficit de secreţie a leptinei.

Receptorii leptinei au fost identificaţi în hipotalamus şi în plexurile coroide, unde joacă rol în transportul hormonului în LCR. Un defect în acest transport poate induce "sindromul deficienţei de leptină" manifestat prin hiperfagie, scăderea termogenezei şi obezitate (Considine et al., *Diabetes*, 45:992, 1996). Au mai fost puşi în evidenţă în ficat, cord, rinichi, ţesutul adipos şi în alte organe.

După cum arătam anterior (fig. 11.6), leptinemia plasmatică creşte nu numai paralel cu excesul ponderal, dar şi cu insulinorezistenţa, principalul factor diabetogen extrapancreatic în DZ de tip 2. Recent (Jenkins, 1997), s-a demonstrat că leptina se corelează cu aportul glucidic chiar pe termen scurt (zile). În plus, s-a constatat o variaţie circadiană a

Scanned with OKEN Scanner

leptinemiei, cu valori scăzute în cursul zilei şi cu creştere progresivă în cursul nopţii.

Datele experimentale de care dispunem indică o lipsă a corelaţiei dintre modificările postprandiale ale leptinei plasmatice, care să fie paralele cu cele ale insulinei plasmatice. Leptina nu participă în reglarea, pe termen ultrascurt ("în timp real"), a carburanţilor care circulă în sânge, putând însă interveni în homeostazia glucidică pe termen de zile (scade prin scăderea aportului de glucide). În plus, o corelaţie negativă a fost găsită între scăderea leptinemiei din perioada de post şi creşterea β-hidroxibutiratului plasmatic, raportul dintre ele revenind rapid la normal după ingestia de alimente (fig.11.7). În acest fel, el pare a fi un indicator fidel al deprivării energetice, întrucât perfuzia de β-hidroxibutirat nu scade leptinemia.

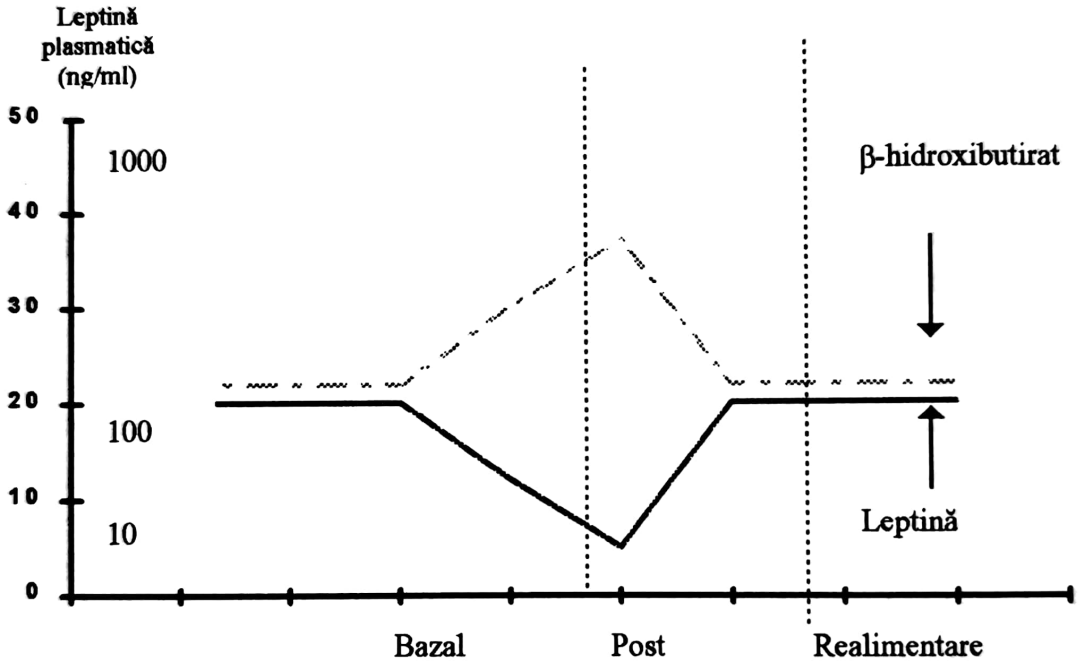


Fig.11.7. *Reprezentarea schematică pe o scară logaritmică a raportului dintre leptină şi β-hidroxibutirat în condiţii bazale, de post şi după realimentare.*

Interesant de notat că o creştere prelungită a insulinei plasmatice prin perfuzie continuă i.v., induce după 4-6 ore o creştere semnificativă a leptinei plasmatice (fig. 11.8), indicând un feedback pozitiv între cei doi hormoni (Utriainen et al., Diabetes, 45:1364, 1996; Kolaczynski et al., *Diabetes*, 45:699, 1996). Dacă hiperinsulinismul cronic înregistrat în DZ de tip 2 induce o astfel de stimulare leptinică, aceasta ar trebui interpretată ca efortul organismului de diminuare a hiperinsulinismului prin scăderea aportului alimentar şi a obezităţii, aceasta din urmă ea însăşi generatoare de insulinorezistenţă şi hiperinsulinism. Evident, este numai o ipoteză bazată pe observaţii făcute în condiţii nefiziologice (menţinerea unei insulinemii plasmatice supranormale, timp de mai multe ore).

Scanned with OKEN Scanner

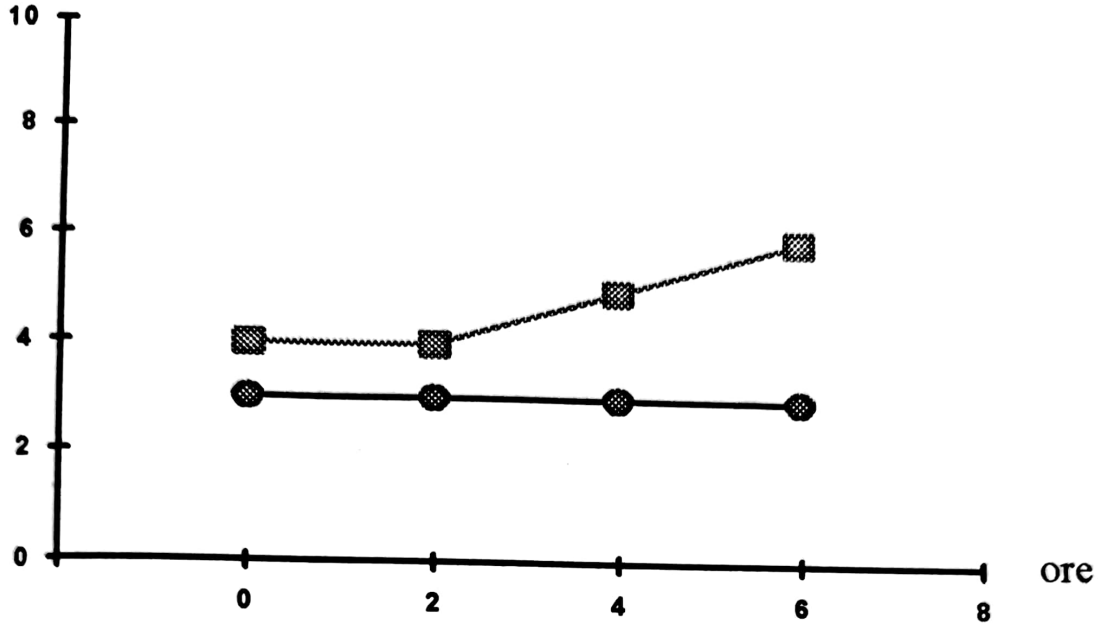


Fig. 11.8. *Influenţa perfuziei continue cu insulină asupra leptinei plasmatice (după Utriainen et al., **Diabetes**, 45:1364, 1996).*

La pacienţii obezi supuşi restricţiei calorice, multe tulburări metabolice se ameliorează pe parcursul a numai câtorva zile, înainte ca greutatea să scadă semnificativ. Efectul pare mediat de scăderea leptinei serice, ca reacţie de apărare împotriva depleţiei rezervelor glucidice. Astfel, intervenţiile dietetice care menţin leptinemia serică în perioada scăderii în greutate (ca de exemplu, dietele sărace în lipide dar bogate în glucide) pot avea un efect de potenţare a mecanismului de scădere în greutate pe seama diminuării depozitelor lipidice adipocitare.

Descoperirea leptinei, anticipată de cercetările anterioare, a permis înţelegerea mai bună a etiopatogeniei obezităţii prin completarea unei verigi periferice în lanţul de procese neuro-endocrino-metablice care reglează în mod normal ponderostatul corpului uman. Acest factor umoral, demonstrat ca existent la animal prin studiile de circulaţie încrucişată, reprezintă nu numai o achiziţie teoretică ci şi potenţialul dezvoltării unor mijloace terapeutice eficiente în combaterea excesului ponderal. Din păcate, rezultatele bune obţinute în tratamentul obezităţii, prin administrarea de leptină, nu au putut fi extinse şi la om, întrcât mecanismul excesului ponderal în cele două situaţii s-a demonstrat a fi diferit.

Locul posibil al leptinei în mecanismul complex al homeostaziei ponderale este redat în fig. 11.9.

Scanned with OKEN Scanner

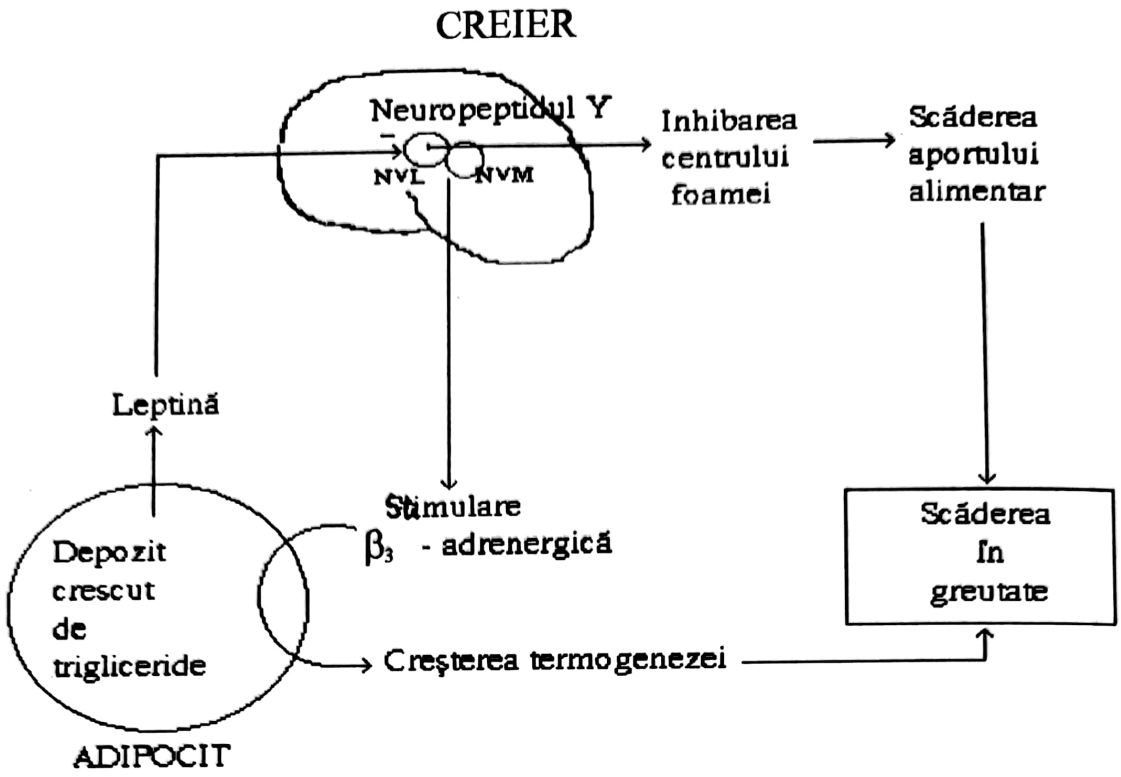


Fig. 11.9. *Interrelaţia posibilă a leptinei în menţinerea greutăţii normale. La nivelul hipotalamusului, leptina poate inhiba neuropeptidul Y care creşte aportul alimentar. NVL = nucleul ventrolateral ("centrul foamei"), NVM = nucleul ventromedian ("centrul saţietăţii").*

11.6. Etiopatogenia obezităţii (1, 73, 76, 151, 180, 210, 212, 219, 231, 253, 273, 302, 374, 401, 444, 455, LP; 26, 42,80,87)

În termeni globali şi de evidenţă imediată, obezitatea (în fapt o modificare geometrică a corpului) este rezultatul unei modificări aritmetice în raportul dintre aportul energetic (Ae) şi cheltuiala energetică (Ce). Ponderostatul organismului trebuie să asigure o echivalenţă între cele două componente, care sunt, la rândul lor, reglate prin numeroase mecanisme de ordin comportamental, nervos, endocrin şi metabolic. Din multitudinea acestor factori rezultă şi multitudinea formelor clinice. Întrucât aproape toate verigile reglatorii sunt determinate *genetic*, acest factor joacă un rol principal. Factorii *de mediu* pot fi uneori importanţi, dar rareori sunt decisivi.

(a) *Reglarea aportului alimentar* este complexă şi include factori *psihofiziologici*, senzoriali, psihosociali, culturali şi de mediu, care interacţionează cu factorii *endocrinometabolici* (cei de care depind saţietatea şi foamea). Centrii hipotalamici, unul numit centrul *foamei* (situat mai lateral) şi celălat, al *saţietăţii* (situat mai medial), se află în apropiere unul de altul, făcând parte din structurile ce reglează mecanismele

Scanned with OKEN Scanner

homeostatice ale organismului (controlul vegetativ cardio-vascular şi respirator, funcţiile digestive, echilibrul metabolic şi acidobazic, metabolismul hidroelectrolitic etc.). Comportamentul alimentar depinde de interacţiunea centrilor hipotalamici cu alte structuri nervoase (fig. 1) care nu pot fi analizate aici în detaliu.

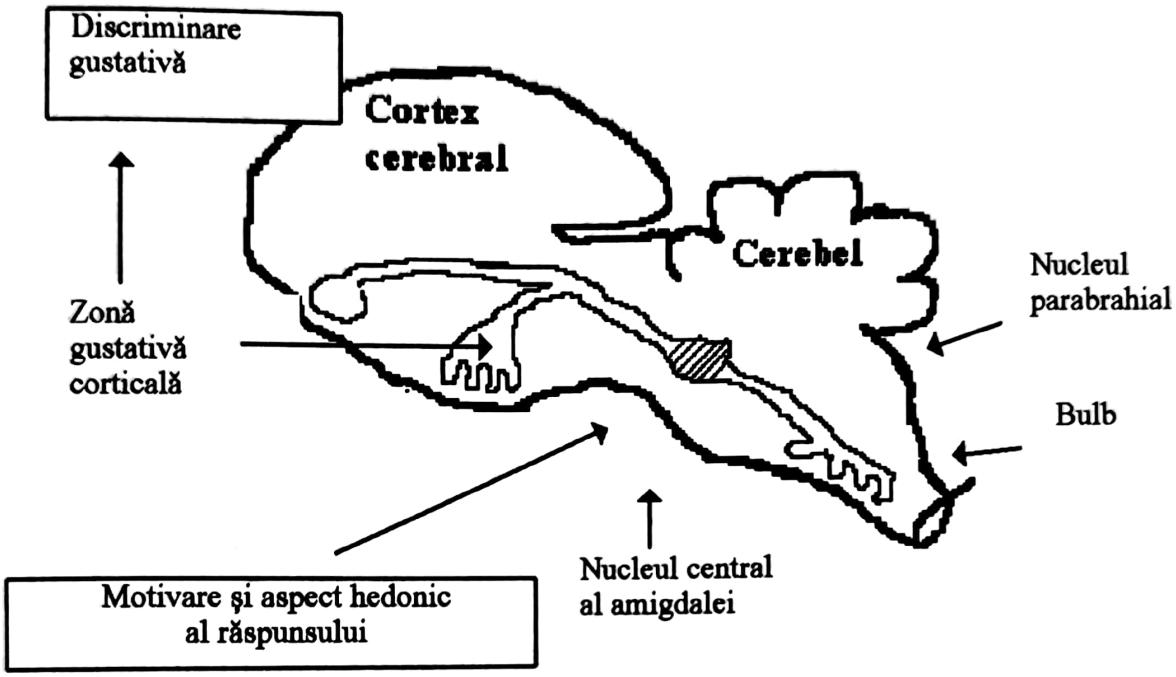


Fig.11.10. *Formaţiunile nervoase implicate în determinarea comportamentului alimentar*

Dintre factorii ce influenţează centrii ponderostatului hipotalamic, *neuropeptidul Y* (produs local) stimulează centrul foamei, în timp ce *leptina* (secretată de adipocite) şi *colecistochinina* (hormon gastrointestinal) inhibă centrul foamei şi/sau stimulează centrul saţietăţii. Nu este exclus ca aceşti factori să fie genetic programaţi pentru reglarea unei anumite greutăţi, denumită "set point" (nivel). Indiferent dacă acest "*set point*" este situat mai jos decât normal (la subponderali) sau mai sus decât normal (la obezi), mecanismele homeostatice vor încerca menţinerea sa atunci când factori endogeni sau exogeni induc un câştig sau o scădere în greutate faţă de nivelul programat. Această ipoteză ar explica de ce este greu să îngraşi în mod voit o persoană slabă sau să normalizezi greutatea unei persoane obeze (în special a celor cu obezitate hiperplazică datând din copilărie).

În ciuda dificultăţilor de apreciere precisă a aportului caloric, trebuie să acceptăm că în multe cazuri acesta este mai mic la obezi decât la persoanele normo sau subponderale. Obezitatea hiperfagică există, dar procentul acestei forme este mai mic decât se apreciază în mod obişnuit.

Scanned with OKEN Scanner

(b) *Reglarea cheltuielilor energetice* - este un factor cel puţin la fel de important ca aportul caloric, pentru explicarea obezităţii.

Cheltuiala energetică este strâns legată de *randamentul energetic*, adică tendinţa realizării unor stocuri energetice. Aceasta este o trăsătură ancestrală care a apărut în perioada preistorică, în care accesul la o sursă alimentară era destul de aleator. Pentru perioada de lipsă a unei surse alimentare, organismul şi-a creat un sistem de punere în rezervă a excesului caloric de moment. Cea mai potrivită depozitare energetică este cea sub formă de trigliceride în ţesutul adipos, care posedă o mare densitate calorică şi o cantitate mică de apă.

În timpurile moderne, în care gradul activităţii fizice a scăzut considerabil, iar accesul la alimente este de regulă, practic nelimitat, persistenţa mecanismelor de prelevare energetică poate acţiona în sensul câştigului ponderal şi ulterior, al menţinerii lui. Substratul acestui mecanism este *termogeneza scăzută.*

Cheltuiala energetică a organismului în repaus este alcătuită din: metabolismul bazal; efectul termogenic al alimentelor; efectul termogenic al efortului şi termogeneza de adaptare la cald sau frig. Energia eliberată prin metabolizarea principiilor calorigene (câte 4 kilocalorii/g pentru proteine şi glucide, 9 kilocalorii/g de lipide şi 7 kilocalorii/g de alcool) este utilizată în următoarele scopuri: (1) întreţinerea funcţiilor fundamentale ale organismului, atât în repaus, cât şi în activitate; (2) creşterea organismului (până la vârsta adultă) şi refacerea continuă a celulelor uzate; (3) menţinerea constantă a temperaturii.

Metabolismul bazal reprezintă cheltuiala energetică indispensabilă menţinerii funcţiilor vitale (activitate nervoasă, cardiacă, musculară, secretorie, osmotică). Această cheltuială bazală, înregistrată şi în condiţii de repaus absolut, se explică prin faptul că celula are un mecanism biochimic care nu se opreşte niciodată. Valoarea metabolismului bazal la adultul normal este de circa 1 kilocalorie/kg/h, adică 1680 kilocalorii pentru o persoană de 70 kg. Cheltuiala bazală poate să varieze într-o oarecare măsură, datorită influenţei emoţiilor sau a stării nervoase, care pot creşte sau scădea cheltuiala energetică bazală în limitele a ± 15%.

Metabolismul bazal este determinat în primul rând de masa slabă a corpului (masa musculară şi organele parenchimatoase). Ea este cel mai ades crescută în termeni absoluţi la pacienţii obezi, întrucât şi masa musculară a acestora este mai mare. Pentru acest motiv, calculată pentru masa slabă, ea este fie normală, fie uşor scăzută. O scădere minimă însă a metabolismului bazal poate duce în timp la un câştig ponderal apreciabil. Baza moleculară a randamentului energetic mai mare la persoanele obeze nu

Scanned with OKEN Scanner

se cunoaşte cu precizie, dar poate fi legată de un cost mai mic al pompelor ionice, care reprezintă principalul consumator al energiei organismului.

Efectul termogenic al alimentelor (numit şi "acţiunea dinamică specifică") reprezintă costurile digestiei şi absorbţiei alimentelor, precum şi al activării sistemului nervos vegetativ din perioada actului alimentării. Surplusul energetic necesar digestiei, absorbţiei şi metabolizării alimentelor pentru un prânz obişnuit este apreciat la 20-30% din metabolismul bazal. Consumul energetic înregistrat în cursul unui act alimentar începe imediat şi durează 1-3 h. În cadrul lui există o fracţiune de circa 10% numită "acţiune dinamică specifică", exprimând consumul energetic necesar transformării şi refacerii stocurilor energetice.

În obezitate s-a constatat că efectul termogenic al alimentelor este scăzut, fapt atribuit unei activităţi simpatice scăzute în ţesutul adipos, care în unele cazuri se datorează unei mutaţii în transcrierea receptorilor β_3-adrenergici adipocitari. Acest defect, care poate permite un câştig ponderal de 10-20 kg în 10-15 ani, este prezent la circa 15% din persoanele obeze. El nu este însă un defect obligatoriu sau absolut, întrucât lipseşte la mulţi obezi, fiind în schimb prezent la unele persoane normoponderale.

În fig.11.11 este redată schematic mutaţia Trip64Arg din molecula mare reprezentând receptorul β_3-adrenergic, care cuprinde 7 domenii transmembranare, cu o extremitate NH_2 extracelulară şi o altă extremitate intracelulară cu câteva anse aminoacidice plasate în celulă.

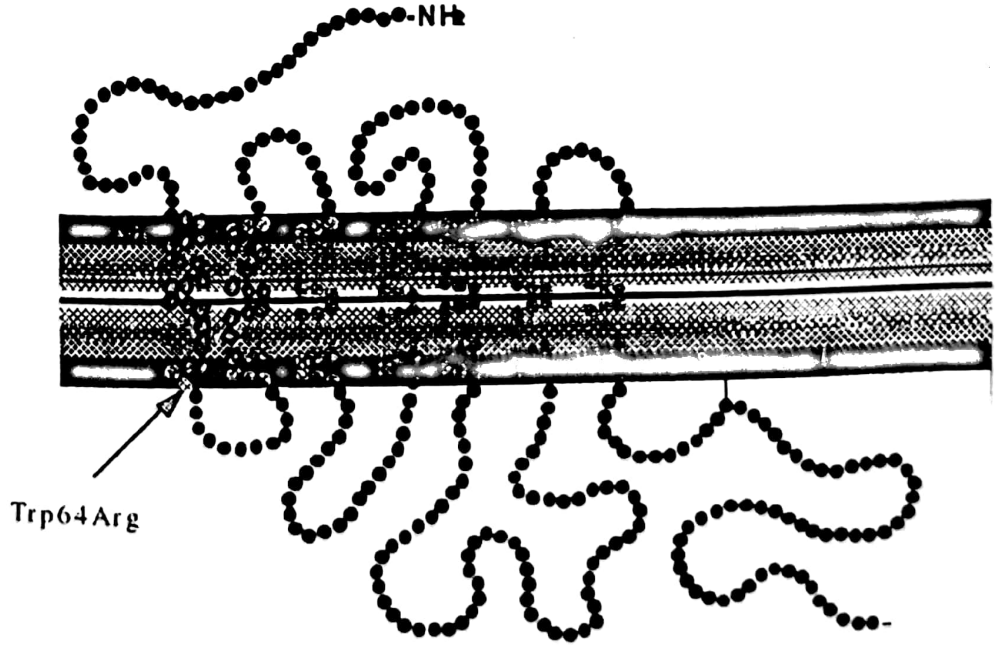


Fig.11.11. *Schema receptorului β_3 adrenergic cu o mutaţie în poziţia 64*

Scanned with OKEN Scanner

Se pare că stimularea cheltuielilor energetice indusă de insulină este subnormală atât la obezul nediabetic, cât mai ales la obezul a cărui toleranţă la glucoză este scăzută sau se deteriorează progresiv.

Efectul termic al efortului este componenta cea mai variabilă a cheltuielilor energetice. Cuantificarea activităţilor fizice, ca şi cea a aportului alimentar, este dificilă şi grevată de erori. Datele existente sugerează însă, o scădere a efectului termogenic al efortului la persoanele obeze. În plus, activitatea fizică a obezului îmbracă un model economicos, care se agravează pe măsura creşterii în greutate, devenind din ce în ce mai dificil de realizat. Nu este întâmplător că obezii "activi" se întâlnesc mult mai rar decât obezii sedentari.

Termogeneza de adaptare este componenta cheltuielii energetice necesară menţinerii constante a temperaturii corpului. În condiţii obişnuite ea este de circa 150 kilocalorii/zi, fiind dependentă de arderile care au loc în ţesutul adipos "brun" sau "cenuşiu". La acest nivel, prezenţa proteinei mitocondriale denumită *termogenină,* realizează o decuplare a fosforilării oxidative care permite eliberarea ("disiparea" în mediul din jur) energiei produsă sub formă de căldură. Stimularea acestui ţesut se face pe calea sistemului nervos simpatic. Acest mecanism este mult mai bine exprimat la unele animale, importanţa la om fiind secundară.

Cheltuiala energetică cea mai importantă şi cea mai variabilă interindividual este cea necesară efectuării unui *travaliu mecanic* (contracţie musculară). Pentru aprecierea corectă a necesarului energetic al organismului trebuie cunoscut "costul" aproximativ al activităţilor fizice curente (tabelul 11.4).

Tabelul 11.4. *Consumul energetic al unui adult de 70 kg pentru efectuarea unor activităţi*

Activitatea	Cheltuiala energetică Kcal/min.
- Reparaţii uşoare	1,8
- Condus maşina	2,8
- Activitate de birou	3,0
- Mers lejer (2 km/h)	3,1
- Mers forţat (6 km/h)	5,1
- Raşchetat parchet	5,5
- Mers pe bicicletă (10 km/h)	5,6
- Tenis	7,1
- Săpat cu lopata	9,1
- Încărcat cu lopata	10,1
- Înot lent	11,1
- Înot rapid	14,2
- Ski	15,0

Scanned with OKEN Scanner

Cunoscând activitatea fizică efectuată şi durata acestei activităţi, se poate calcula uşor cheltuiala energetică în 24 h. Exemplul unui astfel de calcul este readat în tabelul 11.5.

Tabelul 11.5. *Calculul unui bilanţ energetic al unui individ adult normoponderal cu activitate fizică medie*

Felul activităţii	Perioada în ore	Cheltuiala energetică	
		Kcal/min.	Total
- Somn	8	1,1	520
- Activitate profesională	8	1,9	930
- Activitate extraprofesională	8	2,1	1050
Total în 24 de ore:			2500
- Aport energetic calculat în dietă			2500

În cazul obezităţii, între cheltuiala energetică şi aportul energetic există un dezechilibru datorat fie scăderii cheltuielilor energetice, fie creşterii aportului alimentar. Când ambele condiţii se reunesc, câştigul ponderal este mare şi realizat într-un interval de timp scurt.

11.7. Obezitatea ca factor de risc (271, 485, 486, 487, LP: 26, 42, 52, 79)

Urmărirea parametrilor fizici a 45 milioane de persoane în SUA, între anii 1935-1954, a dus la concluzia că indicele ponderal care corespunde celei mai mari longevităţi are anumite "limite fiziologice". Se obişnuieşte a se considera ca normală greutatea care nu este mai mică sau mai mare de 10% faţă de greutatea considerată ca "ideală" sau "recomandabilă" pentru vârsta şi sexul respectiv (redată în funcţie de vârstă, sex şi înălţime în anexa 5a şi 5b).

Obezitatea are consecinţe psihologice, comportamentale şi medicale. Unele dintre acestea sunt de ordin *mecanic* (boala artrozică, disfuncţie ventilatorie restrictivă, boală varicoasă etc.). Cele mai importante însă, care cresc mortalitatea acestor pacienţi proporţional cu gradul şi durata excesului ponderal, sunt consecinţele *metabolice*.

Relaţia diabet-obezitate este cea mai importantă şi va fi discutată separat. Ea este determinată de factori genetici şi metabolici comuni, care implică insulinorezistenţa periferică şi hiperinsulinismul. Aceste două tulburări asigură legătura fiziopatologică strânsă a obezităţii şi diabetului cu

Scanned with OKEN Scanner

toţi factorii *sindromului X-metabolic*, care includ spectrul de modificări indicate în tabelul 11.6.

Tabelul 11.6. *Sindromul X metabolic*

Tulburările componente
- obezitate abdominală (de tip android)
- dislipidemie (trigliceride crescute, HDL scăzut, LDL crescut)
- toleranţă alterată la glucoză
- hipertensiune arterială
- hiperuricemie
- hiperfibrinemie
- creşterea inhibitorului activatorului de plasminogen
Substratul comun al tulburărilor
- rezistenţa periferică crescută la acţiunea insulinei
Veriga etiopatogenetică
- hiperinsulinismul
Consecinţa patologică
- boala coronariană, cerebro-vasculară şI periferică

Hipertrigliceridemia este foarte ades (dar nu întotdeauna) corelată cu prezenţa hiperinsulinismului. Nivelul trigliceridelor plasmatice în populaţia generală se corelează cu greutatea, cu grosimea paniculului adipos şi cu câştigul în greutate în perioada adultă. Datele noastre au indicat o corelaţie pozitivă între hiperinsulinism, obezitate şi trigliceride plasmatice. Relaţia poate fi cauzală, întrucât insulina este unul dintre factorii implicaţii în producerea hepatică a particulelor bogate în trigliceride endogene, cât şi în activarea LPL, care mediază depunerea trigliceridelor în structurile de rezervă energetică din adipocite.

Colesterolul plasmatic crescut şi HDL - colesterolul scăzut se corelează cu trigliceridele plasmatice, chiar dacă fiecare din aceşti factori dislipidemici comportă un risc aterogen independent faţă de ceilalţi.

În ansamblu, constelaţia metabolică a sindromului X, din care face parte obezitatea, are un puternic efect aterogen, motiv pentru care principala cauză de moarte printre aceşti pacienţi sunt bolile cardiovasculare.

În viziunea noastră, ce descinde din concepţia lui Paulescu, care considera insulina ca fiind elementul central în "utilizarea tuturor principiilor nutritive", între diabet, obezitate, dislipidemii, hiperuricemie, hipertensiune arterială, hiperfibrinemie şi, posibil, multe alte tulburări metabolice, există interrelaţii strânse, care justifică includerea lor într-un

Scanned with OKEN Scanner

sindrom foarte larg, poate cel mai heterogen şi, în consecinţă, cel mai dificil de înţeles.

11.8. Relaţia diabet-obezitate (76, 226, 262, 269, 317, 360, 408, 426, 414, 462, 478, LP:13, 26, 42,43, 79)

Diabetul de tip 2 se asociază frecvent cu obezitatea. Acest lucru a fost demonstrat de noi în 1976 în lucrarea publicată în *Medecine et Nutrition* (26), în care arătam că 85% din pacienţii cu DZ tip 2 erau obezi în momentul diagnosticării bolii sau fuseseră obezi anterior ei. Fig.11.12. preluată din aceste date a fost deseori redată ca exemplu pentru susţinerea bazei etiopatogenetice comune între cele două sindroame metabolice asociate.

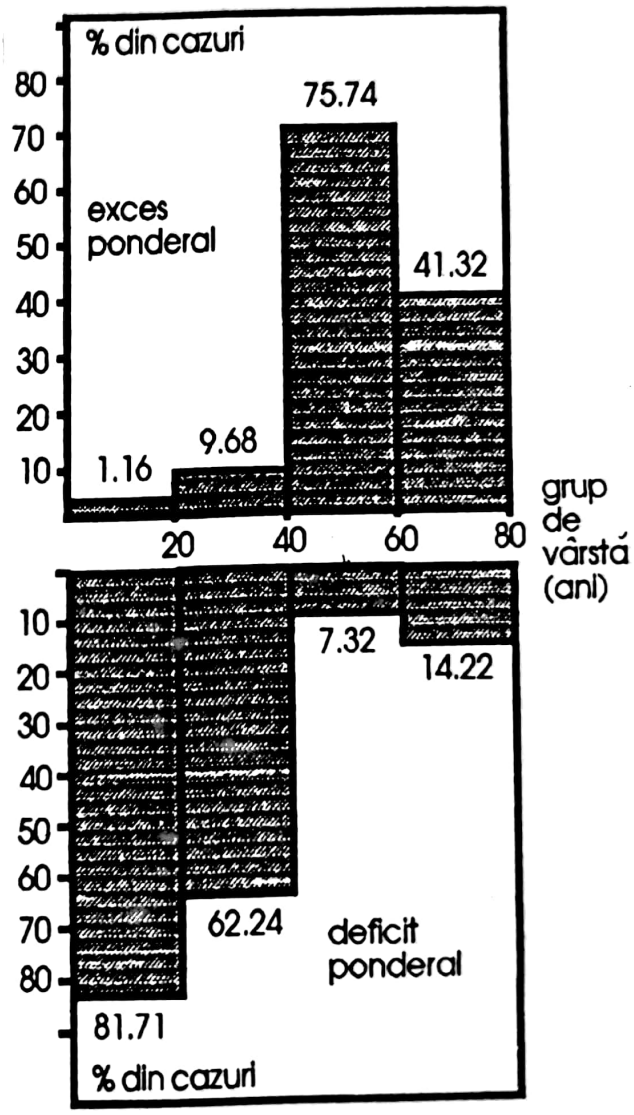


Fig. 11.12. *Distribuţia indicelui ponderal al pacienţilor diabetici în funcţie de vârsta de debut a bolii: pacienţii tineri sunt predominant subponderali iar cei vârstnici, supraponderali*

În unele cazuri, în momentul diagnosticării diabetului, greutatea poate fi normală sau numai uşor crescută, datorită pierderii ponderale înregistrate în faza exploziei clinice a bolii manifestată prin poliurie, polidipsie, polifagie şi *pierdere ponderală.*

Relaţia diabet-obezitate prezintă câteva caracteristici: are un caracter "ereditar încrucişat" (diabeticii pot avea mai frecevent în antecedente obezi, iar pacienţii obezi, diabetici); prevalenţa diabetului la obezi creşte cu *durata* obezităţii şi cu *gradul* ei; diabetul se agravează prin creşterea în greutate şi se ameliorează prin scădere ponderală; fac parte ca elemente esenţiale din "sindromul X metabolic" (având ca elemente comune fiziopatologice *insulinorezistenţa* şi *hiperinsulinismul* pentru ambele tulburări); întrucât obezitatea şi diabetul zaharat sunt de cele mai multe ori moştenite împreună, obezitatea trebuie considerată mai puţin un factor etiopatogenetic

Scanned with OKEN Scanner

"de mediu" ci mai mult un factor "genetic". Acest lucru se evidenţiază prin analiza relaţiei diabet-obezitate în anumite populaţii, precum indienii pima din Arizona, SUA, populaţie care a fost studiată în detaliu de mai multe echipe de cercetători. Concluziile lor, care nu pot fi aplicate fără discernământ tuturor populaţiilor, consitutie totuşi o sursă valoroasă de observaţii pertinente şi ipoteze etiopatogenetice.

Insulino-rezistenţa este o componentă cheie în interrelaţia hiperinsulinism-obezitate-diabet-dislipidemii-tensiune, fiind probabil răspunzătoare de numeroase tulburări induse în ţesuturile insulinodependente majore: ţesuturile muscular, adipos şi hepatic. Insulinorezistenţa se întâlneşte, conform datelor noastre, la circa 1/3 din populaţia adultă nediabetică. Ea poate fi întâlnită mai rar, şi independent de obezitate, fiind legată etiopatogenetic de alţi factori. Trebuie menţionat, de asemenea, că nu toţi obezii sunt insulinorezistenţi, ci numai jumătate din cei cu un IMC > 28. În schimb, 40% dintre obezii insulinorezistenţi vor deveni diabetici după 40 de ani de evoluţie.

Este bine de ştiut că hiperinsulinismul poate fi prezent la unii pacienţi obezi chiar în absenţa insulinorezistenţei, fiind probabil consecinţa creşterii masei adipoase *per se* şi nu a scăderii numărului de receptori sau a afinităţii lor pentru insulină. În schimb, în prezenţa insulinorezistenţei, solicitarea β -pancreatică este resimţită în mod mai evident, indiferent că ea se asociază sau nu cu obezitatea. Rezultă deci că, deşi obezitatea şi insulinorezistenţa se asociază frecvent, ele pot exista şi independent una de alta.

Mecanismele insulinorezistenţei par a fi diferite în variatele etape ale existenţei sale:

- *iniţierea insulinorezistenţei* din obezitate, care poate fi pusă în evidenţă odată cu câştigul în greutate, este mediată de factori puţin cunoscuţi. Au fost incriminaţi: modificarea raportului suprafaţă/volum (cu scăderea numărului de receptori per celulă adipoasă); modificarea unor metaboliţi (acizi graşi liberi, aminoacizi, glucoză) sau a unor secreţii hormonale (ca de exemplu leptina). Rolul acesteia din urmă este sugerat de datele recente care indică un paralelism evident între creşterea masei adipoase şi nivelul plasmatic al leptinei, despre care vom vorbi ulterior. Intervenţia unuia sau a mai multora din aceşti factori poate iniţia lanţul de evenimente care duce la suprastimularea aparatului secretor β-pancreatic, manifestat prin hiperinsulinism;

- *întreţinerea şi accentuarea* insulinorezistenţei din momentul instalării hiperglicemiei persistente ar putea fi explicată prin "teoria glucotoxicităţii". Argumentele acestei ipoteze sunt următoarele: secreţia de insulină creşte progresiv, odată cu creşterea valorilor glicemice de la 90 la 130 mg/dl, după

Scanned with OKEN Scanner

care ea scade paralel cu accentuarea hiperglicemiei (vezi fig.6.1, din Capitolul 6); dimpotrivă, o normalizare a glicemiei prin perfuzie cu insulină (sau chiar utilizând sulfonilureice) este însoţită de ameliorarea secreţiei endogene β-pancreatice (legată de scăderea rezistenţei periferice la insulină), precum şi de scăderea debitului hepatic de glucoză.

Asocierea frecventă între excesul ponderal şi insulinorezistenţa manifestată prin hiperinsulinism ar putea fi mediată de relaţia de tip feedback denumită "down regulation", prin care receptorii insulinici îşi scad automat sensibilitatea (poate şi numărul) datorită hiperinsulinismului persistent. Procesul este parţial reversibil odată cu scăderea în greutate sau, după cum arătam, prin normalizarea terapeutică a glicemiei.

11.9. Tratamentul obezităţii (484, 485, 486, 487, LP: 26, 42)

Rezultatele tratamentului obezităţii sunt dintre cele mai slabe, întrucât posibilităţile noastre de a identifica mecanismele implicate şi cauzele profunde ale câştigului şi menţinerii excesului ponderal, sunt foarte mici. De aici caracterul *simptomatic* al abordării terapeutice a obezităţii.

Scăderea aportului caloric pare să fie obligatorie pentru obţinerea unui rezultat terapeutic evident şi persistent. Principalele caracteristici ale dietei hipocalorice sunt următoarele:

- Aportul caloric trebuie individualizat, dar totdeauna situat sub nivelul aportului anterior;
- Dietele trebuie să fie echilibrate din punct de vedere al principiilor nutritive fundamentale. Vor fi limitate sau excluse alimentele cu densitate calorică mare (lipidele şi glucidele rafinate). Vor fi folosite glucidele complexe, bogate în fibre alimentare. Aportul proteic va fi situat între 1,2-1,5 g/kg corp/zi; cel de lipide între 40-50 g/zi iar cel de glucide între 150-200 g/zi;
- Aportul de lichide (preferabil ceaiuri neîndulcite cu proprietăţi diuretice: ceai din cozi de cireşe; mătase de porumb) va fi normal, iar cel de NaCl scăzut (3-5 g/zi). Suplimentarea vitaminică nu este indispensabilă dar nici contraindicată. Consumul de alcool se interzice.
- Mesele trebuie să fie regulate şi fracţionate. Pot fi folosite diete alternative (exclusiv vegetale - 4 zile; exclusiv animale - alte 3 zile). Trebuie evitate dietele excesiv sărace în glucide ("dietele cetogene"); dietele fără grăsimi; dietele hiperproteice; toate dietele "minune" descrise (ca best-seller-uri) de către diferite staruri. Acestea au adus foarte mari câştiguri de bani autorilor şi foarte puţine pierderi în greutate pacienţilor;

Scanned with OKEN Scanner

- Medicaţia farmacologică (de tipul amfetaminelor, hormonilor tiroidieni, diureticelor) este doar parţial eficientă şi are efecte secundare nedorite. De aceea ea nu mai este indicată. De utilitate mai mare pare a fi defenfluoramina (Izolipan) care reduce evident aportul alimentar, cu toate consecinţele favorabile pe care le antrenează scăderea în greutate.

Creşterea activităţii fizice va fi încurajată la tineri şi adulţi care nu au complicaţii cardiovasculare. Creşterea cheltuielilor energetice indusă de efort se obţine pe mai multe căi: prin mărirea consumului necesar activităţii musculare; prin menţinerea la un nivel crescut a metabolismului bazal o perioadă de circa 12 ore după efort (consumul de O_2 poate creşte cu 20% timp de 12 ore după un efort intens de 80 de minute); prin potenţarea efectului termogen al alimentelor, etc.

Se va încuraja atât activitatea fizică spontană, cât şi cea programată.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **12**

DIABETUL SECUNDAR

12.1. Introducere (484, 485, 486, 487; LP:13, 219)

În această categorie etiologică, extrem de heterogenă, cauza diabetului este cunoscută. Ea este în acest caz diferită de cea care operează în tipurile clasice, denumite DZ insulino-dependent (tip 1) şi diabet zaharat insulino-independent (tip 2). Pentru acest motiv, am susţinut că această categorie de pacienţi ar putea fi inclusă în tipul 3 de diabet. Justificarea acestei propuneri poate fi găsită în Anexa 2, unde este reprodus textul pe care l-am înaintat "Grupului de experţi OMS/IDF" (care pregătesc o nouă clasificare a bolii), text preluat din *Acta Diabetologica Romana* vol. 22, pag. 211-228, 1996.

Din punct de vedere clinic, toleranţa la glucoză poate fi alterată discret, moderat şi controlabil prin antidiabetice orale. Mai rar alterarea este severă, necesitând insulinoterapie. În unele cazuri, înlăturarea cauzei poate duce la "vindecarea" tulburării.

Principalele caracteristici ale DZ secundar sunt următoarele: luate individual, fiecare dintre numeroasele forme existente se întâlnesc rar în practica medicală. Unele, ca de exemplu cele care apar în cadrul unor sindroame genetice, se întâlnesc mai ales în serviciile de pediatrie, întrucât aceşti pacienţi nu supravieţuiesc până la vârsta adultă; în cele mai multe cazuri tulburările de glicoreglare reprezintă un *epifenomen* în cadrul unui tablou clinic dominat de alte manifestări ale bolii, mult mai importante şi deseori mai severe.

În categoria D.Z. secundar ar fi logic să fie incluse şi acele forme de diabet la care a fost identificată cauza, precum forma MODY, în care au fost identificate o serie de defecte genetice bine definite, cea mai importantă fiind cea în transcrierea hexokinazei. Mergând pe această direcţie, este predictibil că, în viitor, din ceea ce în prezent se numeşte "diabet idiopatic" vor rămâne din ce în ce mai puţine cazuri.

În cele ce urmează vom reda pe scurt principalele forme clinice din cele prezentate exhaustiv în tabelul 12.1. În această grupă sunt incluse numeroase afecţiuni care induc un diabet zaharat prin alte mecanisme decât cele care operează în DZ de tip 1 sau 2 (considerate ca *idiopatice* sau "de cauză necunoscută", chiar dacă mecanismul lor a fost într-o oarecare

Scanned with OKEN Scanner

măsură descifrat).

Tabelul 12.1 *Formele clinice ale diabetului secundar*

1. Boli pancreatice
• fibroza chistică (întâlnită la copil sau tânăr)*
• pancreatectomia pentru diferite afecţiuni
• pancreatite cronice, litiaza pancreatică, chist pancreatic
• cancerul pancreatic sau alte afecţiuni tumorale
• diabetul tropical
• hemocromatoza
2. Boli endocrine
• sindromul Cushing
• acromegalia
• tireotoxicoza
• feocromocitomul
3. Diabet indus medicamentos
• cauze multiple (vezi tabelul XXXVII), cel mai adesea diabetul steroidic sau tiazidic
4. Boli hepatice
• ciroza hepatică
5. Anomalii ale receptorului insulinic
• lipodistrofia (diabetul lipoatrofic)
• acanthosis nigricans (tipurile A, B şi C)
• leprechaunisul
6. Sindroame genetice**
• anomalii cromozomiale: trisomia 21; sindroamele Klinefelter şi Turner
• boli neuromusculare: sindroamele Wolfram; ataxia Friederich; Laurence - Moon - Biedl; de Refsum; d'Alstrom
• sindroamele progerice: Hutchinson-Gilford; Cockcayne; Werner
7. Alte sindroame**
• sindromul Laron, glicogenoza de tip 1 şi altele

* - Poate fi inclusă şi printre sindroamele genetice
** - vezi subcapitolul 12.7

În majoritatea formelor de diabet secundar, tulburarea de glicoreglare este moderată, tabloul clinic fiind dominat de tulburările ce caracterizează afecţiunea de bază. Cele mai multe dintre ele se întâlnesc la copil şi nu necesită tratament insulinic. Insulinoterapia poate fi însă uneori necesară, ca de exemplu la pacienţii care au suferit pancreatectomie.

12.2. Diabetul de cauză pancreatică (300, 471; LP: 219)

Este o ironie a soartei că termenul de "diabet pancreatic", introdus în 1877 de Lancereaux pentru a sublinia legătura dintre diabet şi alterările pancreatice întâlnite la pacienţii diabetici tineri, a ajuns în final să

Scanned with OKEN Scanner

desemneze formele de diabet secundare unor leziuni pancreatice bine definite: tumori, pancreatită, fibroză secundară depunerii de fier, etc.

Exemplul tipic al acestei categorii este diabetul ce apare după **pancreatectomie**. Observaţiile de la începutul secolului au stabilit că apariţia clinică a diabetului este condiţionată de înlăturarea a > 90% din ţesutul pancreatic. În experienţele sale, Paulescu a subliniat că, pentru ca diabetul să apară, o condiţie *sine qua non* este ca pancreatectomia să fie *totală*. Dacă se înlătură numai 50% din pancreas, toleranţă la glucoză este fie normală, fie numai uşor alterată.

În tabloul clinic al pacienţilor pancreatectomizaţi apar: tulburări digestive (denutriţie secundară malabsorbţiei datorate lipsei enzimelor pancreatice); în unele cazuri se înregistrează o tendinţă aparent paradoxală la hipoglicemie, ca urmare a suprimării paralele şi a secreţiei de glucagon.

Fibroza chistică. Este o boală autosomal recesivă, dependentă de o genă plasată pe cromozomul 7 care controlează transcrierea unor canale ionice (Cl^-, Na^+) din ţesuturile glandulare exocrine, inclusiv din ţesutul acinar pancreatic. Mutaţia este δ F 508 (lipseşte fenilalanina din poziţia 508 dintr-o proteină numită CFTR = "*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*"). Secreţia glandelor devine vâscoasă, producând obstrucţii ale canalelor, degenerescenţă grasă sau amiloidă şi fibroză.

Deşi fibroza chistică este o boală relativ frecventă la copil, diabetul se întâlneşte într-un procent mic din cazuri: 1% la copii, atingând 10% la pacienţii care supravieţuiesc până la vârsta adultă. Deşi cetoacidoza este rară (ţesutul endocrin pancreatic prezent este sufocat în procesul patologic acinar), echilibrarea diabetului necesită adeseori insulino-terapie. Prognosticul bolii depinde de afecţiunea de bază, care rareori permite o supravieţuire până la o vârstă adultă. Progresele recente înregistrate în tratamentul fibrozelor chistice a ameliorat substanţial speranţa de viaţă a acestor pacienţi.

Pancreatitele cronice. Pot conduce la diabet dacă procesul inflamator şi fibros este difuz şi persistent. Cazurile de acest gen întâlnite la populaţia noastră sunt rare şi răspund bine la doze mici de insulină.

Mai frecvent (în 80-90% din cazuri), diabetul se întâlneşte în pancreatitele **fibro-calcice**. Ele sunt extrem de rare la noi, dar se pot întâlni mai frecvent în unele ţări din Africa, Asia sau America de Sud.

Diabetul pancreatic din malnutriţie (şi el practic inexistent la noi) este o formă des întâlnită în Africa, Asia, America de Sud şi, mai rar, SUA. Se înrudeşte cu diabetul fibro-calcic. Caracteristicile bolii sunt: debut în tinereţe, rezistenţă la cetoză, denutriţie şi rezistenţă mare la insulină.

Scanned with OKEN Scanner

Cele două forme clinice descrise includ diabetul pancreatic din deficienţa proteică (diabetul de tip J) şi diabetul pancreatic fibro-calcic, deja menţionat.

12.3. Hemocromatoza (484, 485, 487; LP: 219)

Este o boală autosomal recesivă rară, afectând mai frecvent bărbaţii. (80% din femeile homozigote nu acumulează suficient fier pentru a face boala datorită pierderilor menstruale repetate).

Depozitele de fier apar în celulele parenchimatoase din: ficat, pancreas, miocard, muşchi scheletici, suprarenale şi hipofiza anterioară.

Triada clasică a bolii cuprinde: hepatomegalie, diabet şi pigmentarea pielii (“*diabetul bronzat*”). Ciroza se întâlneşte de la debut în 70% din cazuri.

Hemocromatoza poate fi secundară unor cauze cunoscute: anemii hemolitice tratate prin transfuzii repetate, *porfiria cutanea tarda*, aport excesiv de fier, etc. În aceste cazuri, depozitele de fier din organism sunt, de regulă, mai mici decât cele întâlnite în hemocromatoza primară şi care depăşesc 30g.

Tulburările de glicoreglare se întâlnesc în 75-80% din cazurile de hemocromatoză. Numai jumătate din acestea ating pragul simptomatic al diabetului. Insulino-terapia este necesară în mai puţin de jumătate din această ultimă categorie.

Deşi nu în toate cazurile, diabetul din hemocromatoză se datorează alterărilor pancreatice (inclusiv ale celulelor β) determinate de depozitele de fier.

Mortalitatea este determinată de ciroza hepatică, cancerul hepatic sau de cardiomiopatie şi foarte rar de către diabetul zaharat în sine.

12.4. Diabetul din endocrinopatii

12.4.1. Sindromul Cushing (337, 403, 485, 487; LP: 219)

Alterarea toleranţei la glucoză se întâlneşte la 75% din pacienţii cu sindrom Cushing. Numai la 10-15% dintre aceştia însă, boala se manifestă sub forma clinică clasică, şi un procent încă şi mai mic necesită insulino-terapie. Faptul este explicabil întrucât hipercorticismul ce caracterizează acest sindrom se însoţeşte de insulino-rezistenţă şi hiperinsulinism.

Triada: obezitate de tip android cu “facies în lună plină”, hipertensiune arterială şi diabet este cvasi-constantă la aceşti pacienţi. Foarte frecvent se întâlneşte eritroza facială şi hirsutismul.

Scanned with OKEN Scanner

Un diabet asemănător este indus de tratamentul exogen îndelungat cu corticoizi. În cazurile în care există o predispoziţie pentru diabet, forma clinică este cea a DZ de tip 2.

12.4.2. Acromegalia (485, 486, 487; LP: 219)

Adenoamele hipofizare hipersecretante de STH explică majoritatea cazurilor de acromegalie. Dintre aceşti bolnavi, 60-70% prezintă o toleranţă alterată la glucoză. Ea se însoţeşte de insulino-rezistenţă şi hiperinsulinism.

Tratamentul acromegaliei, care normalizează secreţia de SPH, duce de regulă, la dispariţia hiperinsulinismului şi a toleranţei alterate la glucoză. Persistenţa acestuia din urmă sugerează coexistenţa unui tip 1 sau tip 2 de DZ. În primul caz, necesarul insulinic este situat în jur de 0,6 U/kg corp/zi.

12.4.3. Hiperprolactinemia (485, 486, 487; LP: 219)

Molecula de prolactină se înrudeşte cu cea a hormonului de creştere. Prolactinoamele se însoţesc de toleranţă alterată la glucoză. Prezenţa hiperinsulinismului sugerează ca element fiziopatologic central insulinorezistenţa periferică. Scăderea prolactinei plasmatice în urma tratamentului cu bromocriptină, ameliorează evident toleranţa la glucoză.

12.4.4. Feocromocitomul (485, 486, 487; LP: 219)

Catecolaminele au o acţiune diabetogenă prin stimularea β_2-adrenergică, care inhibă secreţia β-celulară. Recent s-a sugerat că *Galanina* (polipeptid cu 29 aminoacizi, prezent în terminaţiile nervoase simpatice insulare) ar media acest efect. În plus, catecolaminele stimulează producţia hepatică de glucoză prin glicogenoliză (stimulare β-adrenergică) şi, în mod secundar, prin gluconeogeneză.

Tulburările de glicoreglare se întâlnesc la 30% din pacienţii cu ferocromocitom. Rareori diabetul este clinic manifest şi încă şi mai rar se însoţeşte de cetoacidoză. Aceasta ar putea fi explicată prin acţiunea lipolitică (şi deci, cetogenetică) a catecolaminelor.

12.4.5. Hiperaldosteronismul primar (485, 486, 487; LP: 219)

Triada ce caracterizează sindromul Conn include hipertensiune, hipopotasemie şi toleranţa alterată la glucoză. Aceasta din urmă este moderată şi ar putea fi secundară depleţiei de potasiu, carè interferă cu secreţia de insulină.

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea între secreţia de insulină şi deficitul i.c. de potasiu ar putea explica hipo-insulinemia marcată înregistrată în unele come diabetice inaugurale, în care pierderile de potasiu pot depăşi 800 mEq, adică aproape o treime din capitalul potasic al organismului.

12.4.6. Hipertiroidismul (485, 486, 487; LP: 219)

Afecţiunea se caracterizează prin creşterea consumului de O_2, gluconeogeneză şi glicogenoliză accelerate, creşterea lipolizei şi cetogenezei, precum şi catabolism proteic exagerat. Alterarea metabolismelor glucidic, lipidic şi proteic explică prezenţa unui grad variabil de alterare a toleranţei la glucoză, care se întâlneşte în 30-50% din cazuri.

Mecanismul acestei tulburări poate fi variat: creşterea activităţii β-adrenergice cu accelerarea lipolizei şi cetogenezei; existenţa unei tulburări autoimune mai largi, care să afecteze deopotrivă ţesutul tiroidian şi celulele β-pancreatice. Când acest mecanism este evident, forma de diabet este severă, necesitând insulino-terapie. În cazuistica noastră am întâlnit o familie, în care două fete ajunse la vârsta de 21 şi respectiv 22 ani, şi cunoscute ca având un hipertiroidism anterior, au decedat în coma diabetică inaugurală severă, la un an interval una de alta.

12.4.7. Glucagonomul (485, 486, 487; LP: 219)

Proliferarea benignă sau malignă a celulelor A din insulele Langerhans induce un sindrom care include tulburări cutanate severe (eritem necrozant migrator, conjunctivită, distrofie unghială), pierdere importantă în greutate (mergând până la caşexie) şi prezenţa toleranţei alterate la glucoză, care, totuşi, rareori se manifestă clinic şi încă şi mai rar necesită insulino-terapie.

Tumora poate fi unică sau multiplă, adeseori voluminoasă. Studiul histologic pune în evidenţă prezenţa masivă a celulelor A, secretante de glucagon. Tratamentul este chirurgical.

12.4.8. Alte endocrinopatii (485, 486, 487; LP: 219)

Alte cauze endocrine de diabet sunt indicate în tabelul 12.2 şi includ hiperparatiroidismul, somatostatinomul, carcinoidul şi alte tumori secretante de peptide hormonale.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 12.2 *Sindroamele endocrine asociate uneori cu diabet zaharat*

1. Tulburări în secreţia hormonului de creştere
   a. Acromegalie
   b. Stări cu deficienţă în hormonul de creştere
2. Stările hiperprolactinemice
3. Excesul de glucocorticosteroizi (sindromul Cushing)
4. Excesul de catecolamice (Feocromocitom)
5. Hiperaldosteronismul primar (sindrom Conn)
6. Hipertiroidismul
7. Tumorile endocrine pancreatice sau intestinale
   a. Glucagonom
   b. Somatostatinom
   c. Sindromul pancreatic coleriform
   d. Sindromul carcinoidic
   e. Sindroamele neoplazice endocrine multiple
8. Sindroamele de deficienţă poligrandulară
9. Sindromul polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, gamopatie monoclonală, modificări cutanate (sindromul POEMS)

12.5. Sindroamele insulino-rezistenţei extreme (224, 257, 291, 477, 485, 486; LP: 219)

În această grupă sunt incluse o serie de afecţiuni genetice prezentând un defect moştenit, fie în transcrierea receptorului insulinic, fie în producţia de anticorpi, fie în transcrierea unor molecule proteice (hormonale, enzimatice) ce intervin în una din etapele de acţiune ale insulinei.

Un element comun al acestor tulburări este *hiperinsulinismul* care poate fi indus prin două mecanisme: - defectul în acţiunea periferică a insulinei (şi deci, în clearance-ul ei) şi - prezenţa unei hiperglicemii persistente datorate defectului în acţiunea periferică a insulinei. În toate aceste cazuri poate fi pus în evidenţă un grad marcat de insulino-rezistenţă.

O clasificare a sindroamelor de insulino-rezistenţă extremă este redată în tabelul 12.3. Aceste sindroame trebuie distinse de cele însoţite de insulino-rezistenţa "obişnuită", care includ obezitatea, tipul 1 şi tipul 2 de diabet, hipertensiunea arterială, dislipidemiile, tulburările metabolice grave (uremie, infecţii severe), unele endocrinopatii (sindromul Cushing,

Scanned with OKEN Scanner

acromegalie), etc. De asemenea, există unele stări fiziologice însoţite de insulino-rezistenţă precum pubertatea sau sarcina.

Tabelul 12.3 *Clasificarea sindroamelor insulino-rezistenţei extreme*

Defecte genetice de receptor
- sindromul de insulino-rezistenţă tip A
- sindromul Rabson-Mendenhall
- leprechaunismul

Defecte genetice autoimune
- anticorpi împotriva receptorilor insulinici
  - sindromul de insulino-rezistenţă tip B
  - sindromul ataxie - teleangectazie
- anticorpi anti-insulinici

Tulburări de etiologie necunoscută - diabetul lipoatrofic
- ereditar: - autosomal dominant (sindromul Köbberling-Dunningan)
  - autosomală recesiv (sindromul Seip)
- câştigat: - forma generalizată (sindromul Laurence)
  - lipoatrofia parţială

Dacă facem abstracţie de insulino-rezistenţele obişnuite, insulino-rezistenţa extremă, la care ne referim în acest capitol, se întâlneşte destul de rar în ţara noastră. În unele regiuni din Statele Unite, în America de Sud şi Africa ea se întâlneşte destul de frecvent. Printre copii de vârstă şcolară din Texas, de exemplu, frecvenţa acestor tulburări este de 7%. La noi se întâlnesc rar, sub o formă atipică, afectând mai ales femeile obeze cu ovare polichistice. Disfuncţia ovariană (amenoree primară sau secundară, ovarele polichistice) şi lipoatrofia generalizată ori segmentară se întâlnesc ades. Tabloul clinic al acestui grup heterogen de afecţiuni este variabil, având uneori în comun mai multe tulburări de ordin chimic sau biochimic.

Evaluarea insulino-rezistenţei se face urmărind răspunsul la administrarea i.v. a 0,1 U/kg corp insulină rapidă, care la individul normal scade valoarea glicemiei cu mai mult de 50%. La pacienţii cu rezistenţă periferică crescută la acţiunea insulinei, doza necesară va fi > 0,2 U/Kg corp. Când este > 0,3 U/Kg corp, diagnosticul de insulino-rezistenţă extremă este cert.

Un indicator al acestor tulburări poate fi existenţa unui necesar insulinic > 2 U/Kg corp.

Scanned with OKEN Scanner

Insulinemia bazală se înscrie între valorile de 100-200 μU/ml, crescând după stimularea cu glucoză peste 1000 μU/ml.

Sindroamele insulino-rezistenţei de tip A. Se datoresc transmiterii unui defect genetic variabil în structura receptorului insulinic, ceea ce duce la insulino-rezistenţă severă. În această grupă sunt incluse:

- *sindromul Rabson-Mendenhall*, care se manifestă prin *acanthosis nigricans*, virilizare şi insulino-rezistenţă. *Acanthosis nigricans* reprezintă nu atât o boală, cât o serie de manifestări cutanate tipice, la care se asociază diabetul. În această tulburare, stratul spinos cutanat este îngroşat datorită mitozelor crescute (mediate de hiperinsulinism şi de creşterea IGF 1) şi a întârzierilor în diferenţierea celulelor, ducând la formarea de plăci hiperkeratozice, papilomatoase, pale sau închise la culoare, prezente mai ales pe pliurile de flexie axilară, inghinală, ale articulaţiilor şi ale cefei. Leziunile sunt bilaterale şi simetrice. Tulburarea este inclusă uneori în grupul sindroamelor paraneoplazice.
- *leprechaunismul*, care este o boală congenitală ce se manifestă în copilărie prin: facies mongoloid, scăderea ţesutului adipos subcutanat, hirsutism, acanthosis nigricans şi întârziere în creştere.

Tulburarea metabolică constă în insulino-rezistenţă severă cu hiperinsulinism şi creştere glicemică postprandială anormală. Uneori pot apărea neaşteptat episoade hipoglicemice à jeun.

Sindroamele insulino-rezistenţei de tip B includ tulburări autoimune produse de *anticorpii îndreptaţi împotriva receptorilor insulinici*. Se întâlneşte mai ales la femei (raport 2:1 faţă de bărbaţi) şi apare mai ales în decada a 6-a de viaţă. Datorită hiperinsulinismului şi efectelor sale celulare, pacienţii din această categorie au o serie de tulburări comune cu cele din tipul A de insulino-rezistenţă: acanthosis nigricans, hirsutism, oligomenoree şi hiperandrogenism. Elementul distinctiv fundamental dintre cele două forme este prezenţa în tipul B şi a altor fenomene autoimune manifestate prin: creşterea VSH, creşterea γ-globulinelor, a anticorpilor antinucleari sau anti ADN. Anticorpii prezenţi pot afecta receptorii (scăzându-le afinitatea pentru insulină), procesele moleculare de transducţie a semnalului i.c, accelerarea turnover-ului receptorului insulinic etc. Complexitatea tulburărilor face ca în unele cazuri să se întâlnească insulino-rezistenţă, hiperinsulinism şi diabet, iar în altele hipoglicemii spontane induse de stimularea receptorilor insulinici de către unii anticorpi, care induc în acest fel acţiunile specifice insulinei.

Ataxia teleangiectazică este un sindrom autosomal recesiv rar, caracterizat prin ataxie cerebeloasă progresivă, teleangiectazie oculo-cutanată, infecţii respiratorii recurente şi diferite tulburări imunologice.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările de glicoreglare se întâlnesc în 60% din cazuri şi sunt de importanţă secundară.

Isulino-rezistenţa imunologică se întâlneşte rar, în unele cazuri în care anticorpii antiinsulinici se găsesc în titruri mari, fapt ce explică necesarul insulinic > 200 U/zi, uneori chiar > 2000 U/zi. În aceste cazuri, credem că doza de insulină, oricât de mare ar fi, nu este capabilă să anihileze insulino-rezistenţa existentă. În aceste cazuri, scăderea insulino-rezistenţei poate fi obţinută folosind ca tratament imunosupresor fie Predinsonul (60-80 mg/zi), fie Ciclofosfamida (1 mg/Kg corp/zi). Tulburările se remit uneori spontan, după 6-12 luni. Dacă insulino-rezistenţa se manifestă la pacienţi aflaţi pe tratament cu insuline umane, acestea vor fi schimbate cu insuline animale, în vederea modificării răspunsului imun. În mod paradoxal, această schimbare de tratament poate da rezultate pozitive în 50% din cazuri. În observaţia noastră există un caz în care necesarul insulinic a ajuns până la 10 000 U/zi (!), fără ca glicemia să scadă sub 200 mg/dl.

Diabetul lipoatrofic include un grup heterogen de boli genetice, caracterizate prin insulino-rezistenţă şi absenţa ţesutului adipos s. c. În funcţie de tipul defectului genetic au fost descrise mai multe forme: diabetul lipoatrofic generalizat cu transmitere autosomal dominantă (sindromul Köbberling-Dunningan) sau recesivă (sindromul Seip). Sindromul Laurence este o formă câştigată de lipoatrofie. Indiferent de caracterul dominant sau recesiv al tulburării, etiopatogenia lui este incomplet cunoscută, iar tratamentul ineficient. Din fericire, tulburarea este rară.

Lipodistrofia totală congenitală. Este un sindrom rar (câteva sute de cazuri raportate până în prezent). Afecţiunea se defineşte prin: lipsa aproape totală a ţesutului adipos subcutanat; toleranţă alterată la glucoză sau diabet clinic manifest; insulinemie plasmatică crescută; insulino-rezistenţă cu răspuns hipoglicemiant scăzut la administrarea de insulină exogenă; absenţa cetozei; hepato-splenomegalie; hiperlipidemie; creşterea metabolismului bazal în absenţa hipertiroidismului; prezenţa, în unele cazuri, a *acanthosis nigricans* cu localizare mai ales la ceafă, pliurile axilare, cot şi zone genitale. În unele cazuri se asociază ovare chistice şi hirsutism. Cardiomiopatia hipertrofică este frecvent întâlnită.

Formele congenitale sunt rare, incluzând o lipodistrofie totală indusă de un defect autosomal dominant. Când defectul este recesiv, lipodistrofia este localizată. Formele câştigate se manifestă în copilărie, adolescenţă sau în tinereţe.

Scanned with OKEN Scanner

Indiferent că avem de a face cu un defect congenital sau câştigat, total sau parţial, toţi pacienţii prezintă diabet clinic manifest sau toleranţă alterată la glucoză, însoţite de insulino-rezistenţă severă.

12.6. Medicamente, agenţi chimici şi toxine (337, 456, 484, 485, 486; LP: 219)

Substanţele chimice cunoscute ca având potenţial diabetogen sunt numeroase (tabelul12.4). Numărul lor va creşte progresiv cu dezvoltarea procesului de chimizare a civilizaţiei noastre.

Tabelul 12.4 *Medicamente si substanţe chimice cu potenţial diabetogen.*

1. *Diuretice şi agenţi antihipertensivi*: tiazidice; clortalidonă; diuretice de ansă (Furosemid, Acid etacrinic, Metolazon); clonidină; β-blocanţi
2. *Hormoni*: glucocorticoizi; ACTH; agoniştii α-adrenergici; hormonul de creştere; glucagonul; contraceptivele orale; agenţi progestativi
3. *Substanţe psihoactive*: litiu; opiacee; etanol; fenotiazine
4. *Anticonvulsivante*: difenilhidantoinele
5. *Agenţi antineoplazici*: streptozotocin; L-asparaginază; mitramicină
6. *Agenţi antiprotozoare*: pentamidina
7. *Rodenticide*: piriminil (Vacor)
8. *Diverse*: ciclosporina; acidul nicotinic; teofilina; nitrozaminele

Diureticele ("diabetul tiazidic"), **corticosteroizii** ("diabetul cortizonic") sunt exemple clasice de alterare a toleranţei la glucoză asociată cu unele medicamente larg utilizate în practica medicală. Tiazidicele ar putea să inducă o alterare a secreţiei de insulină secundară depleţiei de potasiu, mecanism ce a fost invocat şi în explicarea diabetului din sindromul Conn.

β-blocantele acţionează prin inhibarea secreţiei de insulină, mecanism atribuit şi **difenilhidantoinei** sau **ciclosporinei**.

Pentamidina (agent folosit în tratamentul infecţiei cu *Pneumocystis carinii*, întâlnită adesea în SIDA) şi **Piriminilul** (Vacor- un rodenticid) au un efect β - citotoxic asemănător cu cel înregistrat după administrarea de aloxan sau streptozotocină.

Scanned with OKEN Scanner

12.7. Sindroame genetice (484, 485, 486, 487; LP: 219)

Există în prezent peste 50 de sindroame genetice diverse (Tabelul 12.5) în care toleranţa alterată la glucoză reprezintă un epifenomen mai mult sau mai puţin constant şi mai mult sau mai puţin sever. Unele dintre ele au fost menţionate şi în cadrul sindromului insulinorezistenţei extreme.

Tabelul 12.5. *Sindroame genetice asociate uneori cu diabet*

1. Tulburări pancreatice
   a. Absenţa congenitală a insulelor pancreatice
   b. Fibroza chistică
   c. Pancreatite ereditare recurente
2. Erori înăscute de metabolism
   a. Boli de tipul glicogenozelor
   b. Porfiria acută intermitentă
   c. Hiperlipidemiile
3. Sindroamele de rezistenţă extremă la insulină
   a. Sindromul de tip A: tipul clasic şi variantele sale
   b. Sindromul de tip B: asociat cu autoanticorpi la receptorii insulinici
   c. Leprechaunismul
   d. Sindroamele lipodistrofice
   e. Sindromul Rabson-Mendenhall (pubertate precoce, displazie dentară, unghii distrofice)
   f. Sindromul ataxie - teleangiectazie
   g. Sindromul Alström (obezitate, retinită pigmentară, surditate)
   h. Distrofia miotonică
4. Sindroame cu insulinorezistenţă şi obezitate
   a. Sindromul Laurence-Moon-Biedl
   b. Sindromul Bardet-Biedl
   c. Sindromul Prader-Willi
   d. Acondroplazia
5. Sindroame progeroide
   a. Sindromul Werner
   b. Sindromul Cockayne (microcefalie, nanism, surdiate, nefropatie)
6. Defecte cromozomiale
   a. Sindromul Down (trisomia 21)
   b. Sindromul Klinefelter (47, XXY)
   c. Sindromul Turner (45, XO)
7. Boli neuromusculare ereditare
   a. Distrofia musculară
   b. Corea Huntington
   c. Ataxia Friedreich (ataxia spinocelulară)
   d. Boala Machado (ataxie, dizartrie, nistagmus)
   e. Sindromul Herrmann (fotomioclonus, demenţă, surditate, nefropatie)
   f. Sindromul Laron
   g. Sindromul "omului înţepenit"
   h. Sindromul DIDMOAD (diabet insipid, diabet zaharat, atropie optică, surditate) sau sindromul Wolfram cu variantele sale

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **13**

FORME PARTICULARE DE DIABET LA DIFERITE VÂRSTE

13.1. Introducere (LP:13,219)

Diabetul poate apărea oricând, din prima până în ultima zi a vieţii. Împărţirea pacienţilor în funcţie de vârsta lor la apariţia bolii este relativ uşoară, deşi trebuie avut în vedere faptul că *diagnosticul* diabetului se face de cele mai multe ori cu luni sau ani după *debutul* real al bolii.

Împărţirea pacienţilor în 4 categorii de vârstă (fig.13.1) indică un procent foarte mic înainte de 20 de ani (1,3%); un procent ceva mai mare între 21-40 de ani (6,2%), cu o creştere foarte mare în următoarele 2 decade (41-60 ani) care cuprinde 53,6% din cazuri, rămânând destul de mare (38,9%) după 61 de ani. A existat chiar o clasificare a diabetului în funcţie de aceste 4 grupe: "*diabetul juvenil*" (0-20 ani), "*diabetul adultului tânăr*" (21-40 ani), "*diabetul de maturitate*" (41-65 ani) şi "*diabetul senil*" (peste 65 ani)

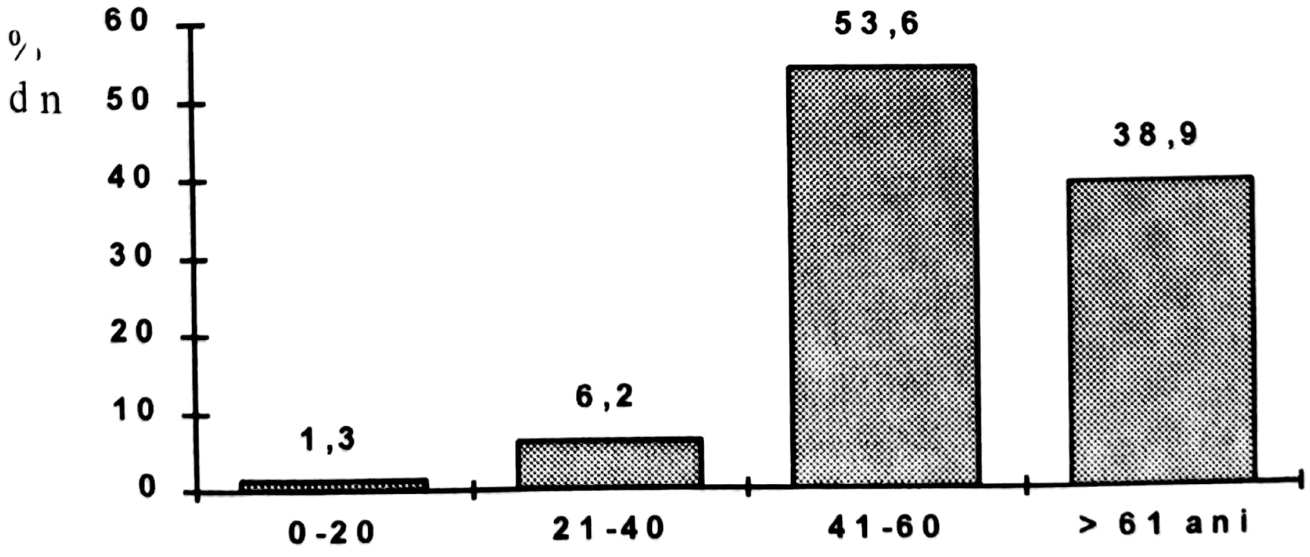


Fig.13.1 *Distribuţia diabeticilor nou descoperiţi pe grupe de vârstă.*

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea menţionată s-a dovedit lipsită de consistenţă, întrucât în cadrul fiecărei din cele 4 subgrupe de pacienţi există mai multe forme clinice. În acelaşi timp, aceeaşi formă clinică poate fi regăsită în cadrul mai multor grupe de vârstă. În populaţia din România, de exemplu, aproape toţi pacienţii din grupa 0-20 ani şi marea majoritate (85%) din grupa 21-40 ani aparţin formei clasice de DZ de tip 1, care apare însă şi după 40 de ani, dar într-o proporţie mult mai mică, de numai 5-6%.

Un procent mic de cazuri (probabil circa 3% înainte de 20 ani şi 15% între 21-40 ani) aparţine uneia din următoarele 3 subgrupe de pacienţi: (a) forma MODY ("*Maturity Onset Diabetes in Young*") care prezintă caracteristici genetice particulare, şi va fi descrisă separat; (b) diabetul de tip 2 la tânăr, la care markerul clinic cel mai important este excesul ponderal şi (c) unele cazuri de DZ tip 1 cu evoluţie lentă şi care mai multe luni sau ani pot evolua fără necesar insulinic. Este o formă care ar putea fi inclusă în grupul de "*insulino-dependenţă secundară*" si care poate apărea nu numai între 0-40 ani, dar şi la vârste mai înaintate. Şi ea va fi descrisă separat.

Deşi clasificarea în raport cu vârsta de debut a fost practic abandonată, totuşi diabetul copilului şi adolescentului este tratat separat, datorită particularităţilor pe care boala le îmbracă în această cea mai dinamică perioadă din viaţa omului: cea a creşterii şi dezvoltării. De altfel, în cele mai multe ţări aceşti pacienţi sunt îngrijiţi în serviciile de pediatrie, de endocrinologie pediatrică sau de diabetologie pediatrică, constituind o categorie de pacienţi ale cărei particularităţi vom încerca să le menţionăm pe scurt.

13.2. Diabetul copilului şi adolescentului (488, LP: 219, 227)

Întrucât această formă de boală a făcut obiectul unei monografii recente (1996) publicate la Timişoara ("*Diabetul zaharat al copilului şi adolescentului*", V. Şerban şi S. Brink), sugerăm celor interesaţi consultarea ei. Aici ne vom rezuma la a enunţa pe scurt câteva din caracteristicile mai importante ale acestei forme de boală.

Deşi prevalenţa diabetului la copil este mică, totuşi problemele ridicate de această boală în cea mai dinamică (dar în acelaşi timp şi cea mai critică) perioadă a vieţii (care marchează creşterea şi dezvoltarea, pubertatea, procesul de şcolarizare, orientarea profesională etc.) sunt dintre cele mai dificile. De atitudinea faţă de boală şi de modul său de îngrijire depinde dacă pacientul va muri rapid printr-o complicaţie acută (de regulă, cetoacidoză severă) sau ceva mai târziu, după 10-15 ani de evoluţie (de regulă prin insuficienţă renală cronică), sau dacă va ajunge la vârsta adultă fără complicaţii majore şi având o viaţă cvasi-normală.

Scanned with OKEN Scanner

Principalele forme de diabet apărute în copilărie şi adolescenţă vor fi descrise mai mult în funcţie de caracteristicile legate de vârsta la care a apărut boala.

13.2.1. **Diabetul tranzitor al nou-născutului** (416, 485, 488; LP: 219, 227)

Această tulburare de glicoreglare poate fi consecinţa imaturităţii anatomo-funcţionale a aparatului β - secretor pancreatic, care poate dura câteva săptămâni sau luni, după care toleranţa la glucide se normalizează definitiv. Când hiperglicemia este moderată diagnosticul poate fi omis, întrucât manifestările clinice practic lipsesc. Există însă cazuri care se manifestă cu poliurie, polidipsie, polifagie, ca urmare a hiperglicemiilor importante, dar fără cetoacidoză. Introducerea insulinei ameliorează rapid tabloul clinic. Dozele neceare sunt mici, sensibilitatea la insulină fiind excelentă. Durata tulburărilor este scurtă, de la câteva zile la câteva luni. Necesarul insulinic scade progresiv, până la dispariţie. În acest caz nu este vorba de o "remisie tranzitorie" a bolii şi nici de o "vindecare a diabetului", întrucât propriu-zis nu avem de a face cu un DZ de tip 1, care are alt mecanism de producere.

Această tulburare trebuie deosebită de "hiperglicemiile reacţionale" din deshidratările acute, care dispar odată cu rehidratarea corespunzătoare. Aceşti copii trebuie, totuşi, ţinuţi într-o evidenţă specială pentru eventuala potenţialitate diabetogenă.

13.2.2. **Diabetul de tip 1 al sugarului sub 1 an** (380, 416, 485, 488, LP: 219, 227)

Acest diabet apare în primul an de viaţă şi se întâlneşte destul de rar. În cazuistica noastră am înregistrat numai 5 asemenea cazuri. Este posibil ca unii din aceşti pacienţi să moară în "comă de etiologie neprecizată", interpretată ca meningo-encefalită sau toxemie. În această formă de boală ereditatea diabetică se regăseşte în peste 50% din cazuri. Diagnosticate la timp, evoluţia acestor cazuri poate fi nesperat de bună. Răspunsul la tratamentul insulinic este prompt, doza necesară situându-se în jur de 0,7 U/Kg corp, ceea ce asigură o creştere şi dezvoltare normală. Nu trebuie impuse restricţii nici în alimentaţie nici în activitatea fizică. Glicemiile vor fi menţinute cât mai aproape de normal (atestate prin valori ale HbA1c < 7%). Pentru posibilele hipoglicemii copilul va fi supravegheat continuu, întrucât chiar la glicemii sub 50 mg/dl, semnele clinice caracteristice hipoglicemiei pot lipsi.

Scanned with OKEN Scanner

13.2.3. **Diabetul de tip 1 al copilului preşcolar: 1-6 ani** (260, 292, 380, 416, 488, LP 219, 227)

Ca şi în forma precedentă, îngrijirea bolii cade în întregime în sarcina familiei (de regulă, mamă sau bunici), care trebuie să urmeze cursul complet de educaţie pentru diabet chiar în perioada primei spitalizări, obligatorie pentru aceşti pacienţi. Copilul trebuie privit ca o persoană normală căreia îi lipseşte insulina. Dacă aceasta îi este asigurată într-o formulă corespunzătoare (ca tip de insulină, doză şi număr de injecţii) şi bine corelată cu dieta (cât mai apropiată de cea a copilului de vârsta respectivă) şi gradul de activitate fizică (care trebuie încurajată sub orice formă), dezvoltarea copilului va fi similară cu cea a unui copil nediabetic. Pericolul hipoglicemiilor este real, dar el nu trebuie să devină o obsesie a părinţilor, care de multe ori este transmisă şi copilului.

Dintre particularităţile etiopatogenetice menţionăm raritatea prezenţei markerilor imunologici ai procesului autoimun. Se consideră că cel puţin pentru grupa 1-3 ani, baza genetică este diferită faţă de cea întâlnită în DZ de tip 1 de la vârstele mai înaintate.

13.2.4. **Diabetul copilului la vârsta şcolii şi a pubertăţii: 7-14 ani** (260, 292, 380, 416, 488, LP 219, 227)

În această perioadă conştientizarea bolii de către copil este mai mare, căpătând în perioada pubertăţii dimensiuni ce pot trece în domeniul obsesiei patologice. Debutul bolii după vârsta de 7 ani, poate antrena "complexul" pe care copilul şi-l crează faţă de colegii săi de şcoală atunci când i se cultivă nejustificate restricţii impuse de părinţi şi greşit întreţinute de unii medici, care îl plasează "în afara celorlalţi". Labilitatea neuro-psihică specifică pubertăţii poate amplifica acest complex. O schemă terapeutică rigidă, cu absentarea de la unele activităţi şcolare, este principalul pericol si trebuie evitată cu orice preţ. Tratamentul copilului trebuie adaptat programului normal de şcolarizare, cu toate activităţile conexe (sport, excursii, reuniuni), şi nu invers (schemă terapeutică fixă). Pentru aceasta trebuie îndeplinite trei condiţii: asigurarea pentru administrarea insulinei a unor dispozitive "de tip stilou", pe care copilul să-l poată purta cu el; posibilitatea efectuării la orice oră din zi a unei glicemii cu ajutorul unei truse portabile; asigurarea permanentă a unui aliment uşor de consumat în condiţii de hipoglicemie.

Întrucât tratamentul intensificat cu insulină, recomandat în prezent pentru prevenirea instalării complicaţiilor cronice, presupune un risc crescut

Scanned with OKEN Scanner

pentru hipoglicemie, profesorii de şcoală şi colegii trebuie să fie avertizaţi de posibilitatea apariţiei ei în timpul programului. Copilul trebuie educat să nu se jeneze a consuma un fruct sau un biscuit în timpul orelor atunci când prezintă semne de hipoglicemie. Întârzierea corectării unei hipoglicemii uşoare poate conduce la instalarea unei come hipoglicemice, impresionante prin manifestările ei, care poate crea o reacţie de teamă din partea colegilor şi "de jenă" din partea copilului în cauză.

Trebuie ştiut că în perioada pubertăţii necesarul insulinic creşte cu circa 25%, doza de insulină putând ajunge la 1,5 U/kg corp, iar la copiii cu exces ponderal (de multe ori instalat chiar în această perioadă) poate atinge 2 U/kg corp. Necesarul insulinic crescut se datorează accelerării lipolizei şi oxidării lipidelor, care crează un grad de insulino-rezistenţă. Mecanismul este influenţat de creşterea producţiei de STH şi de IGF1.

13.2.5. **Diabetul adolescentului şi tânărului: 14-20 ani** (415, 416, 484, 488, LP 219, 227)

Hipersensibilitatea psihică specifică adolescentului face ca apariţia bolii în această perioadă să se însoţească de reacţii psihice disproporţionate, cel mai frecvent dominând "sindromul de revoltă" împotriva unui destin neiertător. Obsesiva ideee a "dependenţei de insulină pentru toată viaţa" induce un comportament particular şi o susceptibilitate exagerată faţă de această "invaliditate", care trebuie înţelese de către familie, colegi şi prieteni. Fără a minimaliza importanţa respectării regulilor terapeutice, medicul trebuie să cultive pacienţilor optimism şi încredere în viitor. Interesant, nivelul de inteligenţă al acestor pacienţi se află peste media celor din jur, cadrele didactice trebuind să-i încurajeze pentru urmarea învaţământului superior, imprimându-le convingerea că pot îmbrăţişa orice meserie (medic, inginer, artist, profesor etc.)

Orientarea profesională prevede excluderea unui număr mic de meserii, care necesită o atenţie permanentă şi crescută: siguranţa circulaţiei, pilot, şofer profesionist, scafandru, strungar precum şi a profesiilor în care munca fizică este excesivă.

13.3. **Remisia tranzitorie a diabetului zaharat** (484, 485, 486, 487, LP 151, 188, 219, 227)

Am ezitat mult în a include "remisia tranzitorie" în acest capitol, întrucât aceasta nu reprezintă o formă clinică de diabet ci un moment evolutiv al bolii care se înregistrează într-un procent relativ mic din cazurile de DZ de tip 1 şi foarte mic din cazurile de DZ de tip 2. Negăsindu-i un alt

Scanned with OKEN Scanner

loc mai potrivit în cadrul descrierii generale a diabetului, îi vom contura aici caracteristicile şi semnificaţia.

Remisia tranzitorie poate fi "*completă*" (glicemie à jeun şi postprandiale normale, HbA1c normală în absenţa insulinoterapiei) sau "*parţială*" (scăderea temporară a dozei de insulină cu > 50% faţă de necesarul iniţial, ajungând la o nevoie insulinică zilnică < 0,5 U/kg corp sau chiar < 0,25 U/kg corp). De fapt remisia parţială reprezintă mai mult o ameliorare tranzitorie decât o remisie în accepţiunea strictă a cuvântului.

Chiar atunci când avem de a face cu o remisie "completă", în care secreţia de insulină şi peptid C sunt aparent normalizate, o investigare mai atentă demonstrează că revenirea la normal a insulino-secreţiei nu este completă. Faza precoce a secreţiei de insulină după administrarea i.v. de glucoză precum şi caracterul "pulsator" al insulino-secreţiei lipsesc, demonstrând că mecanismul secretor β - celular este incomplet restabilit.

Frecvenţa remisiei tranzitorii variază mult de la o populaţie la alta. În ţara noastră ea se întâlneşte între 10 şi 20% din cazuri. În unele ţări participante la studiul european GETREM (care urmăreşte frecvenţa şi evoluţia acestui fenomen) procentele înregistrate au atins 50 sau chiar 70% din cazuri. Se pare că frecvenţa este mai mare în ţările în care incidenţa diabetului la vârste tinere este mai mare. Este posibil ca remisia tranzitorie să apară mai frecvent la o anumită categorie de diabetici, categorie care este slab reprezentată în ţările cu incidenţă mică a DZ de tip 1 la vârste tinere, ţări printre care se află şi România.

Dintre *factorii inductori* ai remisiei, pe primul loc se găseşte *intensitatea insulinoterapiei* la debutul bolii. Perfuzia continuă cu insulină timp de 3-5 zile, sau tratamentul cu injecţii multiple (5-6/zi) creşte mult şansa unei remisii, cel puţin parţiale. Remisia este mai frecventă în diabetul cu debut după vârsta de 15 ani şi mai ales după vârsta de 25 ani. În medie, remisia completă se întâlneşte în 2% iar cea parţială în 17% din cazurile de DZ de tip 1.

Rareori remisia apare la mai mult de 6 luni de la instituirea insulinoterapiei. În cazuri foarte rare pot exista 2 perioade de remisie succesive. Cele mai multe remisii (80% din cazuri) apar în primele 2 luni de la debutul bolii. Durata remisiei este în medie de 2-3 luni.

Sfârşitul remisiei se traduce prin reapariţia semnelor clinice tipice ale DZ şi nevoia reintroducerii insulinoterapiei (sau a creşterii dozelor, atunci când remisia a fost parţială). Întrucât sfârşitul perioadei de remisie este impredictibil, pacientul va fi urmărit zilnic, cel puţin pentru detectarea glucozei în urină. Pacientul trebuie atenţionat în mod expres să semnalizeze reapariţia simptomelor deoarece, în mod inconştient, speranţa unei vindecări îl poate împiedica să judece corect situaţia.

Scanned with OKEN Scanner

Semnificaţia imediată şi tardivă a remisiei a fost şi este încă mult discutată. O serie de date (insulinemia à jeun şi peptidul C plasmatic în primul rând) arată că în perioada remisiei capacitatea secretorie β-celulară este aparent recuperată, permiţând menţinerea normoglicemiei. După cum arătam însă, această normoglicemie este obţinută în condiţiile în care pancreasul este "menajat", pacienţii fiind atenţi la respectarea dietei şi evitarea oricărui factor diabetogen.

Un fapt interesant rezultă din evoluţia toleranţei la glucoză în această perioadă. Instalarea remisiei este semnalată de apariţia hipoglicemiilor, care se repetă chiar atunci când dozele de insulină sunt scăzute progresiv până la 4 sau chiar 2 U/zi. O asemenea doză ar rămâne fără efect evident la o persoană nediabetică. Rezultă deci că în perioada remisiei, pe lângă restabilirea capacităţii secretorii β-celulare, apare şi o hipersensibilitate faţă de insulina endogenă. Este posibil ca acest lucru să se datoreze unei "sensibilizări" a receptorilor insulinici printr-un mecanism invers decât cel implicat în fenomenul denumit "*down regulation*". Acesta din urmă este indus de hiperinsulinismul înregistrat în unele forme de diabet. Se poate deci anticipa că un fenomen invers poate fi înregistrat la diabeticii aflaţi într-o carenţă insulinică prelungită.

La întrebarea - de ce nu la toţi pacienţii insulino-trataţi survine o remisie tranzitorie ? - răspunsul este mai greu de dat. Se poate presupune că la grupul de pacienţi cu remisie tranzitorie, la debutul clinic al bolii, un procent semnificativ de celule β prezintă încă o capacitate de regenerare destul de mare, aceasta putând asigura nevoile minime ale organismului pentru o perioadă limitată de timp. Suprasolicitate, ele se vor epuiza mai devreme sau mai târziu în funcţie de mărimea masei funcţionale β-celulare restante.

Remisia tranzitorie a fost intensiv studiată în speranţa găsirii unei metode de prelungire indefinită a ei, ceea ce ar echivala cu vindecarea bolii. Studii efectuate de cercetători prea entuziaşti au raportat frecvenţe mai mari şi prelungiri spectaculoase ale remisiei la pacienţi trataţi cu imunosupresoare (Imuran, Ciclosporina, cortizonice), vaccin BCG sau mai de curând, cu acid nicotinic sau nicotinamidă. Datele noastre duc la concluzia că frecvenţa mai mare a remisiilor raportate s-a datorat urmăririi mai atente a acestor pacienţi şi tratamentului intensificat cu insulină, neexistând indicii de "vindecare" a DZ. De altfel în momentul apariţiei DZ, aşa cum arata încă din 1912 Paulescu, 90% din celulele β-secretorii pancreatice sunt deja ireversibil distruse. La aceasta mai poate fi adăugată o temporară utilizare mai bună a insulinei de către receptorii periferici, care devin extrem de sensibili, uneori la doze mici de insulină (mecanism denumit "*up regulation*"). Epuizarea rezervei funcţionale pancreatice

Scanned with OKEN Scanner

survine însă mai devreme sau mai târziu, indicând terminarea fazei de remisie.

Conduita terapeutică în perioada de remisie este încă variabilă. Mulţi autori (printre care ne numărăm şi noi) consideră că insulinoterapia nu trebuie întreruptă complet decât în cazurile (foarte rare) când hipoglicemiile apar la doze < 4-6 U/zi. În acelaşi timp, pacientul va fi sfătuit să respecte o dietă "prudentă" (circa 250 g glucide/zi) şi să urmărească permanent eventuala reapariţie a hiperglicemiei, fie prin autocontrolul glicemic, fie prin controlul glicozuriei.

Tratamentul oral folosit de unii autori nu are o logică solidă, întrucât nu pare a prelungi perioada de remisie.

13.4. Diabetul de tip adult al copilului (MODY) (69, 116, 137, 349, 416, 420, 447, 488, LP 219, 227)

MODY ("Maturity Onset Diabetes in Young") reprezintă o clasă specială de pacienţi insulino-independenţi, ca şi DZ de tip 2, de care se deosebeşte însă, prin absenţa excesului ponderal. Când apare însă, el agravează intoleranţa la glucoză, în timp ce scăderea în greutate poate avea un efect favorabil suprinzător asupra echilibrului metabolic. Boala este diagnosticată, de regulă, înainte de 25 ani. Este de tip necetozic şi răspunde bine la dietă şi tratamentul cu sulfonilureice. Insulinoterapia poate fi necesară ocazional în perioadele de infecţii acute sau intercurente. Evoluţia clinică a bolii este relativ benignă. Complicaţiile ce apar sunt mai mult de tip "macroangiopatic".

Interesul deosebit pentru această formă de diabet decurge din faptul că prin studiile dedicate etiopatogeniei sale, nivelul cercetărilor a coborât de la hormon-celulă (insulină-receptor), la nivel enzimatic-subcelular (hexokinază-glucosensibilitate ß-celulară).

MODY are un caracter ereditar, transmiterea defectului sau a defectelor fiind făcută autosomal dominant. Studiile genetice efectuate pe familii provenind în special din Franţa, Anglia, Danemarca şi Japonia, au demonstrat o mare heterogenitate a defectelor genetice (peste 40 mutaţii descrise), care au fost împărţite în 3 mari categorii:

- MODY 1, mutaţie a genei pentru *factorul nuclear* 4α (HNP-4α) din hepatocite, aparţinând cromozomului 20;

- MODY 2, având ca bază genetică un defect în transcrierea *glucokinazei* de către o genă situată pe cromozomul 7. Glucokinaza joacă un rol de "biosenzor glicemic" în celula β-pancreatică şi de mediere a captării glucozei în celula hepatică. Cel puţin 4 tipuri (gene) diferite de

Scanned with OKEN Scanner

susceptibilitate au fost identificate în diferite populaţii (Dussoix et al., *Diabetes* 46:622, 1997). Este forma care a fost cel mai bine studiată până în prezent, şi a fost descrisă mai mult în populaţia franceză, fiind mai rar întâlnită în populaţiile britanică, japoneză sau daneză.

Glucokinaza este o hexokinază cu un Km înalt (Km = indicator al nivelului activităţii enzimatice). Este prezentă în celulele β, în hepatocite, în celulele neuroendocrine gastro-intestinale şi în hipotalamus. Datorită valorii înalte a Km şi a absenţei inhibiţiei sale printr-un produs metabolic final, ritmul fosforilării glucozei de către glucokinază este proporţional cu concentraţia circulantă a glucozei. În acest fel, glucokinaza acţionează ca un adevărat senzor fiziologic pentru nivelul glicemiei. Prezenţa hexokinazei în tractul gastro-intestinal şi în hipotalamus, sugerează rolul său în modularea comportamentului alimentar (senzaţie de foame/saţietate) sau în captarea şi utilizarea substanţelor nutritive. În ficat, glucokinaza pare a regla atât captarea glucozei, cât şi debitul hepatic al glucozei.

La nivelul celulei β-pancreatice, hexokinaza joacă rol important în stimularea secreţiei de insulină, ca urmare a creşterii glicemiei. Este interesant de notat că la membrii heterozigoţi ai familiilor cu MODY 2, producţia hepatică de glucoză este crescută fără ca diabetul să apară datorită consumului periferic crescut. Tulburarea de glicoreglare se întâlneşte totdeauna însă la homozigoţi;

- MODY 3, are ca bază genetică o mutaţie în *gena factorului nuclear 1α* din hepatocite (HNF-1α). Această formă (împreună cu MODY 1) a fost descrisă în populaţia britanică (Frangling et al., *Diabetes* 46:720, 1997) şi daneză (Hansen et al., *Diabetes* 46:726, 1997). O treime din aceste cazuri au prezentat un necesar insulinic, în timp ce 2/3 au putut fi echilibrate numai prin dietă sau tratament oral. În unele cazuri, vârsta pacienţilor studiaţi a fost mai mare de 25 de ani, depăşind ocazional 50 de ani. Prin aceasta se constată o trecere a problematicii etiopatogeniei către forma clasică de DZ de tip 2.

Întrucât investigaţiile genetice ale altor populaţii lipsesc, nu este exclus să se descopere ca substrat genetic şi alte mutaţii localizate pe alţi cromozomi.

Depistarea MODY poate fi făcută în mod corespunzător numai activ, întrucât manifestările clinice ale diabetului pot lipsi în totalitate. Unii pacienţi se află în stadiul de toleranţă alterată la glucoză. În studiile genetice conduse pe membrii unei familii, cele mai multe cazuri au fost depistate datorită investigaţiei sistematice cerute de protocolul de cercetare.

Datorită penetraţiei mari a defectului genetic, în jumătate din cazuri se poate constata transmisia verticală pe 3 generaţii. Un procent de 85% din

Scanned with OKEN Scanner

copiii afectaţi au şi un părinte afectat, iar 5% din descendenţii lor prezintă această tulburare. Aceasta subliniază faptul că boala poate fi întâlnită la orice vârstă. În perioada copilăriei şi a tinereţii însă, când de regulă aproape toate cazurile de diabet sunt insulino-dependente, această categorie iese mai bine în evidenţă.

Ca şi în tipul 2 de D.Z., pacienţii cu MODY dezvoltă mai ales complicaţii cronice macroangiopatice, şi mai puţin microangiopatice. Complicaţiile cronice însă, apar cu o frecvenţă mai mică decât în DZ de tip 2, în ciuda evoluţiei mai îndelungate a bolii. Uneori toleranţa la glucoză rămâne stabilă perioade îndelungate (20-30 ani), spre deosebire de DZ de tip 2, în care eficienţa tratamentului oral rareori se păstrează mai mult de 10 ani.

O particularitate clinică a acestor cazuri este "*congestia facială*" care apare după consumul de alcool la pacienţii aflaţi sub tratament cu clorpropamid, şi care a fost propusă drept un marker al bolii. Hiperemia facială debutează la 10-20 min. după ingestia alcoolului şi se manifestă destul de brutal (roşeaţa feţei, senzaţie de căldură şi uneori cefalee). Dispare după 15-120 min. Hiperemia apare în aprox. 90% din cazurile de MODY, faţă de numai 5% în populaţia generală. Ea poate fi întâlnită şi în alte forme de diabet aparţinând DZ de tip 2, sugerând o bază etiopatogenetică comună. Defectul genetic al acestei "tulburări clinice" ar fi reprezentat de o mutaţie în enzima acetilaldehid-dehidrogenază. Acesta ar putea fi un defect suplimentar faţă de cel de care depinde tulburarea de glicoreglare.

Analiza recentă făcută de Dussoix (1997) sugerează că mutaţia în transcrierea glucokinazei (MODY 2) poate explica < 25% din cazurile de MODY, cifră mai mică decât cea propusă anterior ca substrat al bolii, şi care atingea 50-60% din cazuri. Pe de altă parte, defectele din MODY 1 şi MODY 3 pot şi ele explica 20-25% din cazuri. Rezultă că aproximativ jumătate din cazurile de MODY descrise nu au o bază genetică cunoscută (MODYx).

În această categorie - deja heterogenă - de forme clinice, Dessoix (1997) selectează din rândul subiecţilor din arborii genealogici ai pacienţilor cu MODY, o subclasă non-MODY, caracterizată prin prezenţa anticorpilor antiinsulari (ICA), dar nu şi a anticorpilor anti-GAD. Aceşti pacienţi au tendinţă la scăderea capacităţii insulino-secretorii, şi mulţi dintre ei necesită tratament cu insulină. Este o formă intermediară de tranziţie de la MODY către forma clasică de DZ de tip 1, având particularitatea că activitatea autoimună-antipancreatică este mai atenuată şi mai lentă (tipul "IDDM lent progresiv").

Scanned with OKEN Scanner

13.5. Diabetul zaharat al adultului (40-60 ani) (484, 485, 486; LP: 219)

Pentru această vârstă care include 53,6% din cazurile de diabet nou descoperit, cea mai caracteristică formă este DZ de tip 2. Acesta se întâlneşte în aprox. 90% din cazuri, restul fiind DZ de tip 1 (circa 6% din cazuri) sau forma MODY (circa 4% din cazuri). Caracteristicile etiopatogenetice şi clinice ale DZ de tip 2 sunt descrise în detaliu în capitolul 10. Aici vom face numai două remarci:

- DZ de tip 2 reprezintă suma unor forme etiopatogenetice diferite, care se manifestă atunci când mai multe gene mutante se întâlnesc la aceeaşi persoană, fiecare contribuind într-o manieră discretă la apariţia unor tulburări metabolice care conduc la DZ numai prin cumularea lor;
- factorii genetici interacţionează cu factorii de mediu (stil de viaţă, grad de activitate fizică, stres, substanţe chimice etc.), realizând diferite fenotipuri care se definesc prin prezenţa sau nu a unor caracteristici antropometrice (prezenţa sau nu a obezităţii abdominale), fizice (prezenţa sau nu a hipertensiunii arteriale), biochimice (prezenţa sau nu a dislipidemiei) etc.

13.6. Insulino-dependenţa secundară (DZ de tip 1 la adult) (484, 485, 486, LP 52, 70, 91, 219)

Menţionam anterior că pacienţii cu "insulino-dependenţă primară", adevăratul DZ de tip 1 (IDDM) reprezintă numai 6-7% din toţi pacienţii diabetici înregistraţi la noi. Numărul pacienţilor insulino-trataţi este însă mult mai mare, astfel încât din totalul diabeticilor în evidenţă la un moment dat, între 18 şi 20% se află pe tratament insulinic. Într-o comunicare făcută în 1979 la Kalsburg, în Germania (fig.13.2), am arătat că analizând retrospectiv evoluţia pacienţilor diabetici pe o perioadă de 20 de ani, se constată că pe lângă cei 7% diabetici introduşi de la debut pe tratament insulinic (insulinodependenţa primară), se mai adaugă 15% la care insulino-terapia a fost introdusă pe parcurs ("insulino-dependenţa secundară"). Datele noastre arată că, anual, 1% din pacienţii insulino-independenţi (clasificaţi iniţial ca având DZ de tip 2) devin insulino-dependenţi. Acceptăm că la o parte din aceştia (probabil un sfert) insulino-terapia a fost introdusă opţional, în vederea obţinerii unui echilibru metabolic mai bun. Aplicarea termenului de "insulino-dependenţă" acestor pacienţi este oarecum improprie, întrucât scoaterea lor de pe tratamentul insulinic şi

Scanned with OKEN Scanner

trecerea lor pe tratament oral poate fi parţial eficientă, prevenind decompensarea cetoacidotică ce caracterizează adevăratul DZ de tip 1.

Deşi, în general, "insulino-dependenţa secundară" apare mai devreme (după numai câteva luni) la persoanele tinere (30-40 ani) sau mai târziu (după câţiva ani) la persoanele vârstnice (41-75 ani), există multe excepţii de la această regulă.

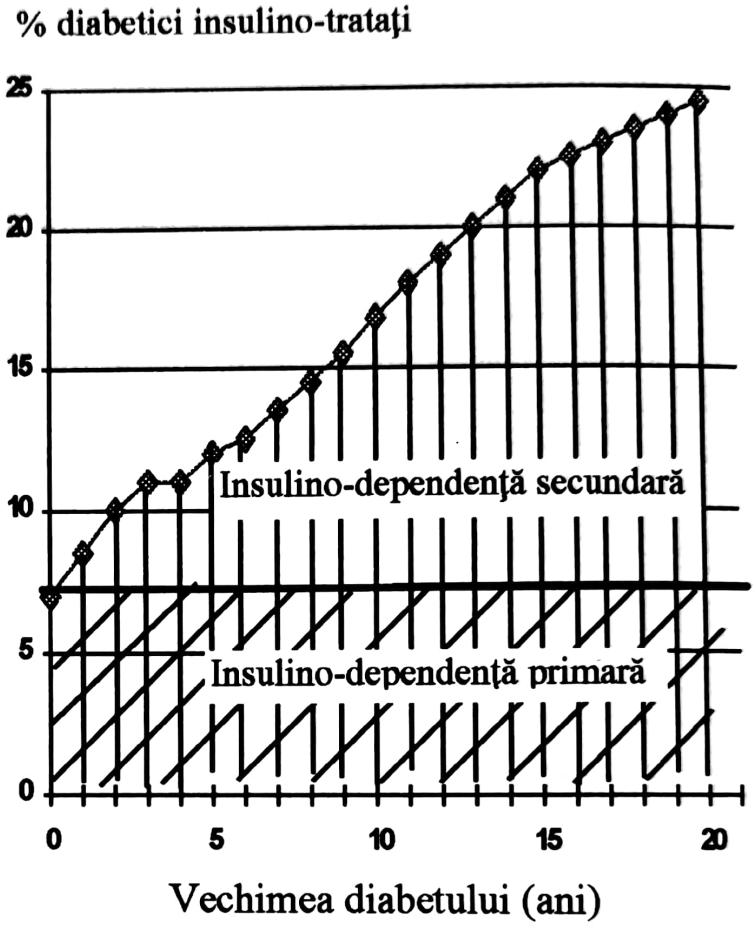


Fig.13.2 *Distribuţia cazurilor cu insulino-dependenţă secundară în funcţie de durata diabetului*

Studii efectuate în diferite centre de diabet au permis identificarea profilului clinic, insulino-secretor şi biochimic al acestui tip de boală (denumit şi "tipul lent al DZ de tip 1"): vârsta pacienţilor este mai mică; excesul ponderal mai puţin important, iar tendinţa la scăderea progresivă în greutate este evidentă; valorile insulinemiei plasmatice şi ale peptidului C se deplasează către cele întâlnite în DZ de tip 1; anticorpii antiinsulari (ICA), anti-GAD şi antiinsulinici indică mai rar (în doar 20-30% din cazuri) titruri crescute; prezenţa grupelor HLA DR3 şi DR4 este mai mare decât în DZ de tip 2, dar mai mică decât în DZ de tip 1.

Mecanismul distrucţiei β - celulare din această formă de diabet poate fi autoimun sau non-autoimun. Epuizarea funcţiei secretorii β-celulare poate avea loc lent, posibil datorită moştenirii unui program genetic defectos de supravieţuire, care duce la moartea prematură a acestor celule.

Un studiu epidemiologic şi imunogenetic (la care participăm şi noi) şi care se desfăşoară în prezent în cadrul EURODIAB are ca obiectiv elucidarea particularităţilor clinice şi a mecanismului de apariţie al acestei controversate forme de boală. Trebuie totuşi făcută menţiunea că între cele

Scanned with OKEN Scanner

două tipuri clinice clasice de DZ, pe lângă elementele de distincţie există şi multe elemente comune (fig.13.3).

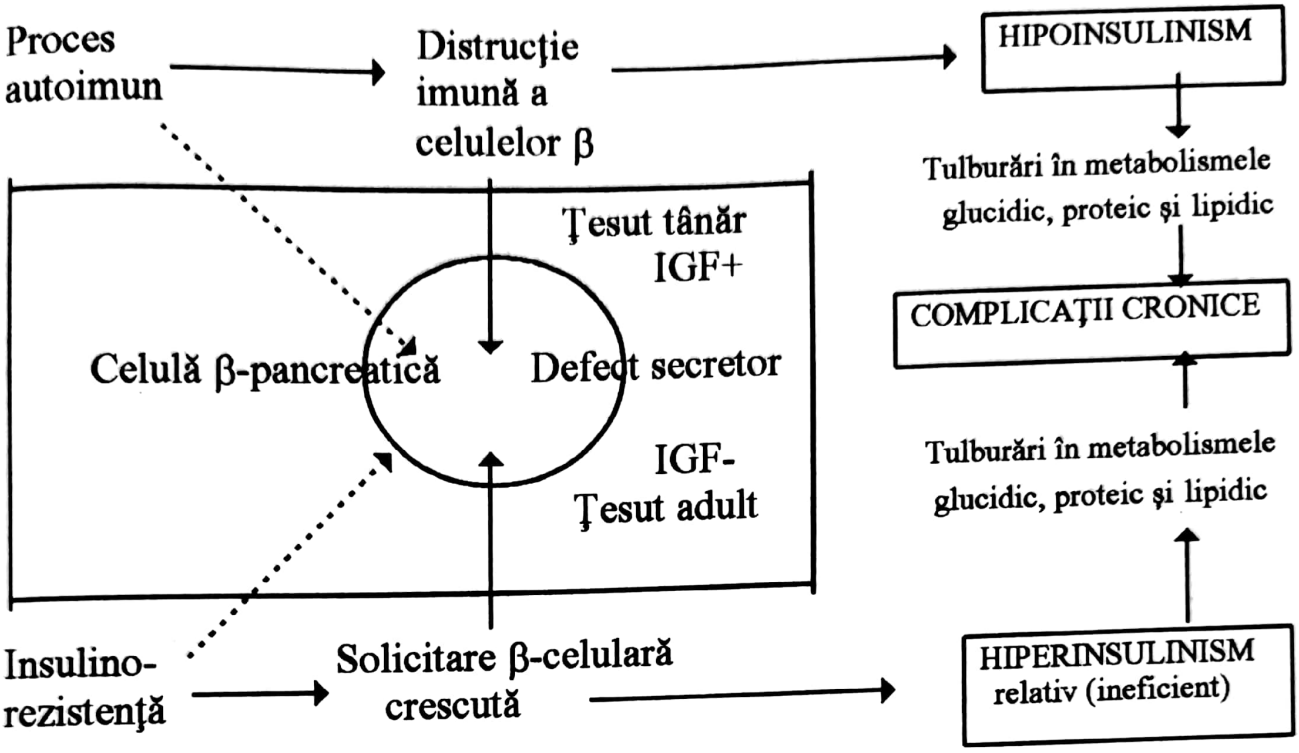


Fig.13.3. *Convergenţa mecanismelor etiopatogenetice din DZ de tip 1 (distrucţie β-celulară primară) şi DZ de tip 2 (insulino-rezistenţă primară). Se observă influenţa prezenţei sau absenţei factorului insulinic de creştere (IGF).*

13.7. Diabetul vârstnicului (peste 65 ani)

13.7.1. Introducere (LP: 83, 219)

Vârsta de 65 de ani, considerată ca fiind pragul de unde începe "*bătrâneţea*" , este arbitrară şi a fost aleasă în primul rând pentru a coincide cu momentul pensionării. La această vârstă cronologică, unele persoane pot fi "biologic şi afectiv" tinere, în timp ce la alţii bătrâneţea biologică şi afectivă se poate manifesta la vârste mult mai tinere. În multe ţări mediu dezvoltate, peste 10% din populaţie are o vârstă > 65 de ani, iar în ţările dezvoltate există tendinţa ca procentul acestora să ajungă la 20%.

Se ştie că incidenţa diabetului creşte cu vârsta, astfel încât aproape un sfert din persoanele care depăşesc 65 de ani prezintă diabet. Îngrijirea acestor pacienţii presupune costuri medii mult mai mari decât la vârsta adultă, datorită complicaţiilor cronice prezente şi a bolilor asociate. Din acelaşi motiv, spitalizările (care cresc mult costurile medicale) sunt mult mai frecvente la persoanele vârstnice.

Scanned with OKEN Scanner

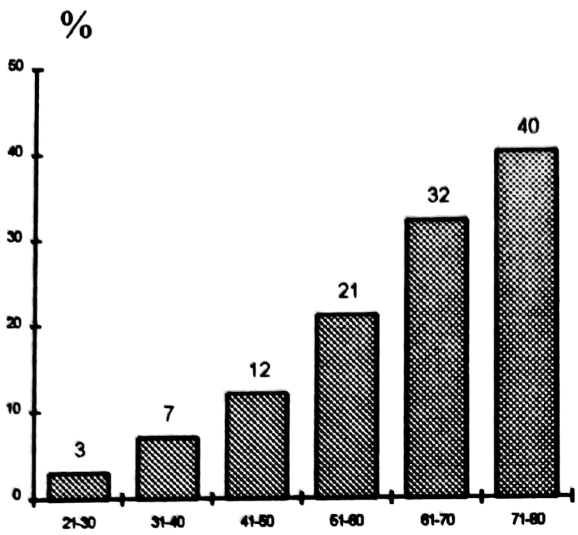


Fig.13.4. *Procentul de persoane cu glicemie > 160 mg/dl la 1 h după o încărcare orală cu glucoză, la diferite grupe de vârstă*

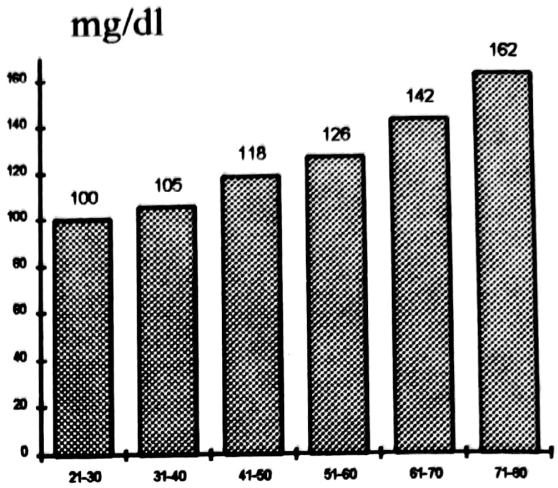


Fig.13.5. *Valoarea medie a glicemiei la 2 h după o încărcare orală cu glucoză, la diferite grupe de vârstă*

Se apreciază că, după vârsta de 40 de ani, glicemia à jeun creşte cu circa 2 mg/dl/decadă. După o încărcare orală cu glucoză, creşterile glicemice sunt încă şi mai mari (8-20 mg/dl/decadă). Astfel, dacă între 20 şi 25 de ani numai 3% din persoane prezintă o glicemie > 160 mg/dl la 1 h după 75 g glucoză administrată oral, procentul creşte la 12% între 40-50 ani, şi la 40% între 70-80 ani (figurile 13.4 şi 13.5).

Acest comportament glicemic indică o deterioare a toleranţei la glucoză cu vârsta, deteriorare care nu poate fi acceptată ca "fiziologică", întrucât prezenţa ei se asociază cu frecvenţa mai mare a complicaţiilor cronice angiopatice. Acestea pot fi caracterizate ca fiind "de tip aterosclerotic" la diabetici sau "de tip diabetic" la pacienţii aterosclerotici. În fapt, mecanismul lor de producere este aproape identic.

13.7.2. Frecvenţă şi încadrare (141, 371, 484, 485, 486, LP: 83, 219)

Dacă se analizează vârsta la debutul bolii a pacienţilor diabetici nou descoperiţi, cei incluşi în grupa de vârstă > 65 ani, reprezintă 20% din cazuri. Dintre aceştia un procent de 5% necesită insulino-terapie de la început. Restul de 95% sunt pacienţi la care boala poate fi echilibrată iniţial fie numai prin dietă, fie prin dietă şi tratament oral.

Dacă analizăm însă prevalenţa diabetului la subiecţii din această grupă de vârstă, la cei 20% cu debut după 65 ani, se mai adaugă alţi 25-35%

Scanned with OKEN Scanner

care intră în această categorie venind din grupele de vârstă mai mici. Într-adevăr, mai mult de jumătate din diabeticii cu debut între 40 şi 65 de ani (adică 75% dintre toţi diabeticii nou descoperiţi), trăiesc suficient de mult pentru a atinge şi a depăşi vârsta de 65 de ani.

Majoritatea celor care vin din grupele de vârstă mai mici (80-85%) fac parte din DZ de tip 2, trataţi cu dietă şi medicaţie orală. Totuşi, 15-20% dintre pacienţii care intră în această grupă venind din grupa de vârstă precedentă (55-65 ani), sunt trataţi cu insulină. Cei mai mulţi (10-15%) sunt diabetici cu insulino-dependenţă *secundară,* şi numai 5-10% sunt diabetici cu insulino-dependenţă *primară.*

În fine, un procent relativ mic (circa 2% din toţi pacienţii aflaţi în evidenţă la un moment dat în grupa de vârstă > 65 ani) sunt pacienţi cu DZ tip 1 cu debut înainte de 40 de ani şi care au supravieţuit cu această boală mai mult de 25 de ani.

Ţinând cont de aceste considerente, înţelegem de ce 45-55% din toţi diabeticii aflaţi în evidenţa unui centru de diabet la un moment dat au vârsta peste 65 ani. "Structura terapeutică" a acestora (redată în fig.) indică predominanţa netă a tipului 2 de DZ (77%), restul de 23% fiind împărţiţi între diabeticii cu insulino-dependenţă secundară (15%) şi cu insulino-dependenţă primară (8%).

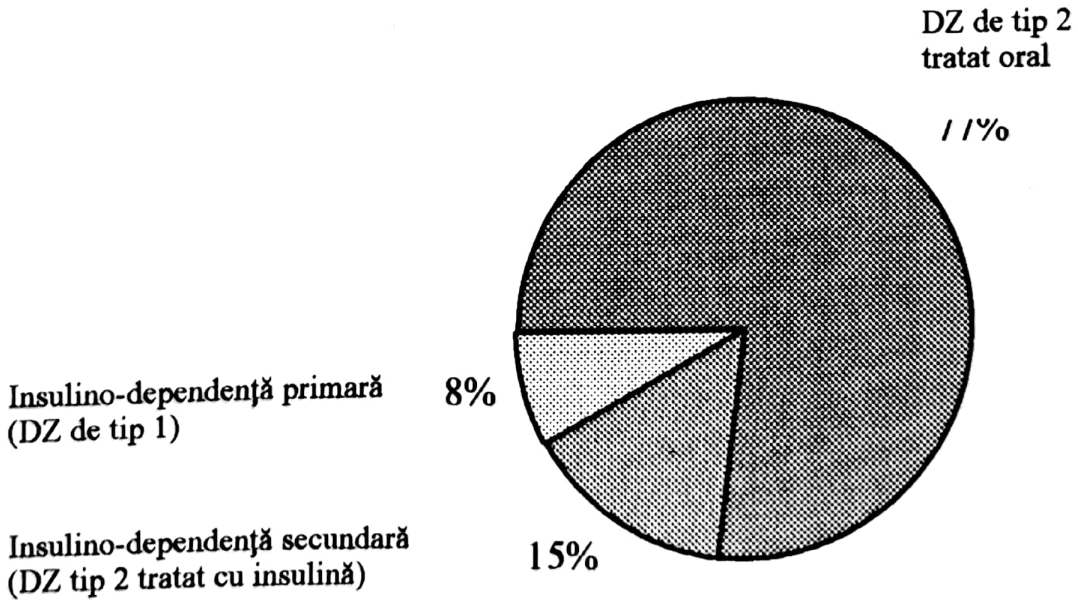


Fig.13.6. *Distribuţia terapeutică a pacienţilor diabetici aflaţi în grupa de vârstă > de 65 ani.*

Scanned with OKEN Scanner

13.7.3. Etiopatogenia (371, 484, 485, 486, LP: 83, 219)

În lucrarea pe care am publicat-o în "*Diabetic Medicine*" (11:413-417, 1994), subliniam că incidenţa ajustată pentru vârstă a diabetului primar insulino-dependent se menţine aproximativ egală între 25 şi 65 de ani. Rezultă deci că şi la vârstele înaintate există un procent de circa 5-7% din cazurile nou descoperite, care sunt diagnosticate în circumstanţe clinice ce sugerează insuficienţa absolută de insulină ce caracterizează tipul 1 de DZ. Mulţi dintre aceşti pacienţi sunt descoperiţi în cetoacidoză diabetică severă inaugurală şi sunt trataţi cu insulină de la început, orice tendinţă de suprimare a insulinei conducând la o decompensare cetoacidotică rapidă. În fapt, aceşti pacienţi se comportă ca orice diabetic primar insulinodependent.

Natura şi mecanismul de apariţie a acestei insulino-dependenţe este intens discutată în ultima vreme. S-a sugerat un mecanism autoimun cu apariţie tardivă şi evoluţie lentă, deşi markerii genetici (grupele HLA DR3/DR4) sau imunologici ai distrucţiei β - celulare se întâlnesc mult mai rar la aceşti pacienţi. O distrucţie insulară de natură ne-imunologică este o a doua alternativă (pentru care mecanismul este la fel de ipotetic). O dispariţie progresivă şi definitivă a celulelor ß-pancreatice, programată genetic sau declanşată de factori de mediu, poate reprezenta calea de producere a acestei insulino-deficienţe.

Printre pacienţii cu insulino-dependenţă secundară, la care insulino-terapia a fost introdusă după mai mulţi ani sau zeci de ani de tratament oral, epuizarea progresivă a rezervei funcţionale pancreatice, datorată suprasolicitării secundare insulino-rezistenţei periferice, pare mecanismul cel mai plauzibil.

În fine, în cazul DZ de tip 2, insulino-rezistenţa şi deficienţa β-celulară se asociază în grade variabile. Secreţia de insulină este însă totdeauna suficient de mare pentru a menţine un echilibru metabolic satisfăcător. Totuşi, insulinemia à jeun sau cea postprandială este mult mai scăzută decât cea înregistrată la diabeticii cu vârste mai tinere. O insulinemie à jeun > 30 μU/ml se întâlneşte rareori, chiar atunci când glicemia este > 150 mg/dl. În cazurile în care celula β – pancreatică nu mai răspunde la stimulul său fiziologic (adică la hiperglicemie) medicaţia orală realizează creşterea insulinemică plasmatică necesară promovării căilor metabolice fiziologice.

În concluzie, chiar şi pentru această grupă înaintată de vârstă, suntem obligaţi să acceptăm aceiaşi heterogenitate a formelor clinice, chiar dacă proporţia dintre ele diferă faţă de cea înregistrată la vârste mai tinere.

Scanned with OKEN Scanner

13.7.4. Forme particulare de debut şi evoluţie a bolii (371, 484, 485, 486, LP: 83, 219)

Un procent mic (circa 5%) din cazurile cu debut după vârsta de 65 ani sunt diagnosticate în cetoacidoză inaugurală, în comă hiperosmolară sau acidoză lactică, aceste forme de decompensare metabolică fiind totdeauna ocazionate de prezenţa unui factor declanşant major: infecţie acută, infarct miocardic, accident vascular cerebral, traumatism, afecţiune chirurgicală etc.

Un procent de circa 20% din cazuri sunt diagnosticate datorită apariţiei unei complicaţii cronice diabetice: retinopatie, neuropatie, ulcere trofice ale membrelor inferioare, cardiopatie ischemică etc.

În alte 25% din cazuri, simptomatologia de debut este cea clasică: cu poliurie, polidipsie, polifagie şi pierdere ponderală.

Restul cazurilor (adică 50%) sunt diagnosticate la controalele de rutină sau în cadrul unor programe de screening. În fapt, numărul pacienţilor depistaţi în această grupă de vârstă reflectă destul de fidel interesul medicului de medicină generală pentru această afecţiune. O modalitate inteligentă de depistare a DZ la această vârstă este aceea a determinării periodice a glicemiei à jeun. Experienţa personală ne-a arătat că o creştere progresivă a acesteia de la 70, la 80, 90, 100 şi apoi 110 mg/dl indică cu certitudine iminenţa apariţiei unui DZ de tip 2.

13.7.5. Tratamentul (246, 260, 304, 371, LP: 83, 219)

Tratamentul diabeticului vârstnic trebuie privit în lumina speranţei de viaţă, care statistic este de 17 ani la 65 ani, de 10 ani la 75 ani şi de 6 ani la 85 ani.

Mijloacele terapeutice folosite la această categorie de pacienţii diabetici sunt (cu unele nuanţe şi amendamente) identice cu cele folosite la celelalte grupe de vârstă. Aceste particularităţi ar fi:

- *tratamentul intensificat* (fie insulinic, fie oral) nu este recomandabil, întrucât obiectivele terapeutice vizează obţinerea unei glicemii medii situată între 180 şi 200 mg/dl. O astfel de glicemie ar necesita mai mult de 5 ani pentru a induce tulburările metabolice care mediază complicaţiile cronice, asigurând în schimb o protecţie totală faţă de complicaţiile acute;

- pericolul *hipoglicemiei* este mult mai mare la vârstnic, având şi o gravitate mai mare datorită consecinţelor sale coronariene sau cerebrale.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, chiar şi atunci când se adoptă un program terapeutic aproape intensiv, accidentele hipoglicemice pot apărea datorită tulburărilor vizuale sau a tulburărilor amnezice (care pot duce la repetarea administrării tratamentului sau omisia unei mese);

- *efortul fizic* nu poate fi inclus în programul terapeutic decât în cazuri izolate (absenţa complicaţiilor cardiovasculare, funcţie renală normală) şi chiar în aceast caz, cu precauţii;

- chiar la pacienţii obezi, *restricţia calorică importantă*, pentru obţinerea scăderii în greutate, trebuie evitată. Aceşti pacienţi se află la risc pentru apariţia tulburărilor de nutriţie şi a deficienţelor vitaminice. Pe de altă parte, recomandările pentru dietă trebuie să ţină seama de posibilităţile financiare, de dificultăţile efectuării cumpărăturilor sau a pregătirii alimentelor;

- alegerea *tratamentului oral* trebuie făcută cu multă grijă. Când glicemiile iniţiale à jeun sunt sub 300 mg/dl, iar pacientul este supraponderal, prima linie terapeutică trebuie să fie Fitodiabul, 3-6 tb./zi (câte 1 sau 2 tb. de 3 ori pe zi). Când acest tratament este insuficient, se vor adăuga biguanidele, în prealabil investigând pacientul pentru a exclude afectarea hepatică sau renală, care contraindică administrarea lor (pericol de acidoză lactică). În fine, când primele două nu permit obţinerea obiectivelor terapeutice stabilite pentru pacientul respectiv, se va recurge la sulfonilureice. Riscul major al acestora rămâne însă redutabila *hipoglicemie*, care în acest caz se dovedeşte a fi mai gravă şi mai greu de corectat decât cea înregistrată după insulinoterapie. Riscul hipoglicemiei după sulfonilureice este mai mare la pacienţii cu alterarea funcţiilor hepatice şi renale, care afectează metabolizarea şi eliminarea acestor substanţe. Un alt risc legat de sulfonilureice (mai mare după Clorpropamid, mai mic după Tolbutamid sau Glibenclamid) este *hiponatremia*. Aceasta se înregistrează mai ales la pacienţii supuşi în paralel la tratament diuretic;

- *insulino-terapia* va fi introdusă numai dacă tratamentul oral se dovedeşte a fi ineficient. Înainte de a lua această decizie, trebuiesc verificate următoarele condiţii: o vedere bună sau prezenţa permanentă a unei persoane care să asigure citirea corectă a cifrelor înscrise pe seringă; dexteritate manuală, incluzând păstrarea sensibilităţii degetelor (absenţa neuropatiei); suportul familial sau al altei persoane atunci când funcţia cognitivă este alterată sau când pacientul este imobilizat şi nu-şi poate efectua singur injecţia cu insulină. Din experienţa personală am

Scanned with OKEN Scanner

constatat că cele mai puţine accidente insulino-terapice se înregistrează la pacienţii care au amânat folosirea insulinei din teamă. Cunoaşterea şi înţelegerea rigorilor terapeutice au stat la baza motivaţiei respectării stricte a cortegiului de măsuri pe care îl reclamă insulino-terapia. Dimpotrivă, cele mai frecvente accidente au survenit la pacienţii a căror capacitate de înţelegere a riscurilor presupuse de acest tratament a fost scăzută. Şi aici, nivelul de educaţie al pacientului se dovedeşte a fi esenţial. Obiectivele "glicemice" ale insulino-terapiei trebuie să se oprească la valori à jeun situate între 150 şi 200 mg/dl, şi a celor postprandiale situate între 200-250 mg/dl. Este preferabilă administrarea a 2 injecţii mici de insulină sau a uneia singure, în asociere cu Fitodiab sau biguanide, decât folosirea unui regim insulinic mai intensificat. Acesta din urmă trebuie exclus în absenţa posibilităţilor de autocontrol glicemic.

13.7.6. **Spitalizările diabeticului vârstnic** (371, 484, 485, 486, LP: 83, 219)

Riscul spitalizării pacienţilor diabetici este de 2 ori mai mare decât al persoanelor nediabetice. Când diabeticul prezintă complicaţii cronice sau boli asociate, numărul zilelor petrecute în spital poate creşte considerabil.

Una din cauzele frecvente de spitalizare la pacientul vârstnic este cea dată de gangrena piciorului. Când leziunile inflamatorii ale ţesutului se extind şi la osul din apropiere, singura soluţie rămâne amputarea (fig. 13.7 şi 13.8.). Aceasta este de multe ori întârziată datorită rezistenţei pe

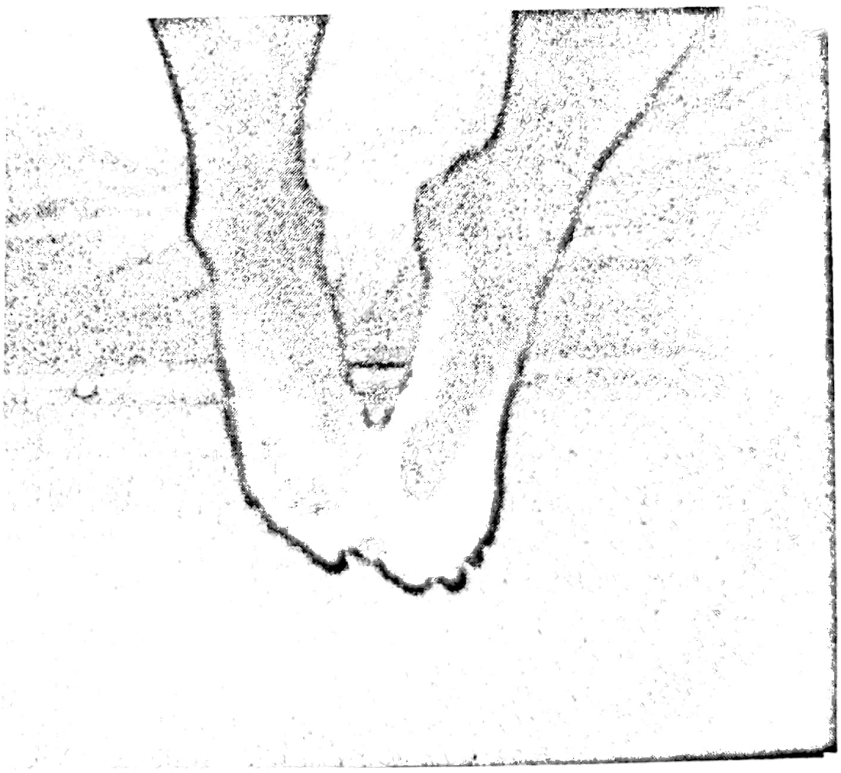


Fig.13.7. *Gangrenă bilaterală a piciorului*

Scanned with OKEN Scanner

care pacientul o opune în speranţa soluţionării compicaţiei pe cale nechirurgicală.

Fig. 13.8. *Arsură întinsă a feţei externe a piciorului, datorată neuropatiei hipoalgice.*

Problema devine extrem de dificilă pentru pacienţii care locuiesc singuri sau care nu au posibilitatea de a se îngriji la domiciliu.

În multe situaţii, spitalizările prelungite care însumează uneori câteva luni de zile, reprezintă "soluţia" temporară costisitoare, care nu poate totuşi evita deznodământul final: amputarea piciorului, mai joasă sau mai înaltă în funcţie de starea circulaţiei în membrul interesat. Soluţia chirurgicală vasculară (by-pass-ul) cu venă autologă există, dar este foarte costisitoare şi în consecinţă, în prezent, la noi, rareori accesibilă.

Imobilizarea prelungită a acestor pacienţi şi lipsa interesului de autoîngrijire (transferată personalului medical) poate conduce la deteriorarea stării fizice şi intelectuale. Riscul escarelor este foarte mare. Tulburările de nutriţie sunt foarte frecvente atunci când nu există o sursă suplimentară de alimentaţie. În absenţa serviciilor specializate de asistare la domiciliu sau a locurilor în serviciile "cămin-spital", o soluţie de natură "socială" este petrecerea în spital a unui număr cât mai mare de zile.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **14**

FORME CLINICE ALE DIABETULUI NECOMPLICAT

14.1. Introducere (484, 485, 486, 487; LP: 13, 207, 219)

Trebuie făcută o distincţie netă între *debutul* diabetului şi *diagnosticul* diabetului. Este foarte probabil ca la debutul bolii, complicaţiile cronice să lipsească. În orice caz, chiar dacă există în etapa "biochimică", ele nu au nici o expresie clinică evidentă. În această etapă, singurele simptome clinice exprimă tulburările metabolice, în special hiperglicemia, care antrenează glicozuria, poliuria osmotică, polidipsia, polifagia şi pierderea ponderală, caracteristice. Aceste manifestări clinice dispar rapid prin corectarea hiperglicemiei ca urmare a instituirii tratamentului corespunzător. Se poate afirma că un diabet devine "o adevărată boală" numai în momentul apariţiei primelor complicaţii cronice, care de regulă sunt ireversibile.

După cum arătam, diabetul poate să apară la orice vârstă (fig. 14.1.)

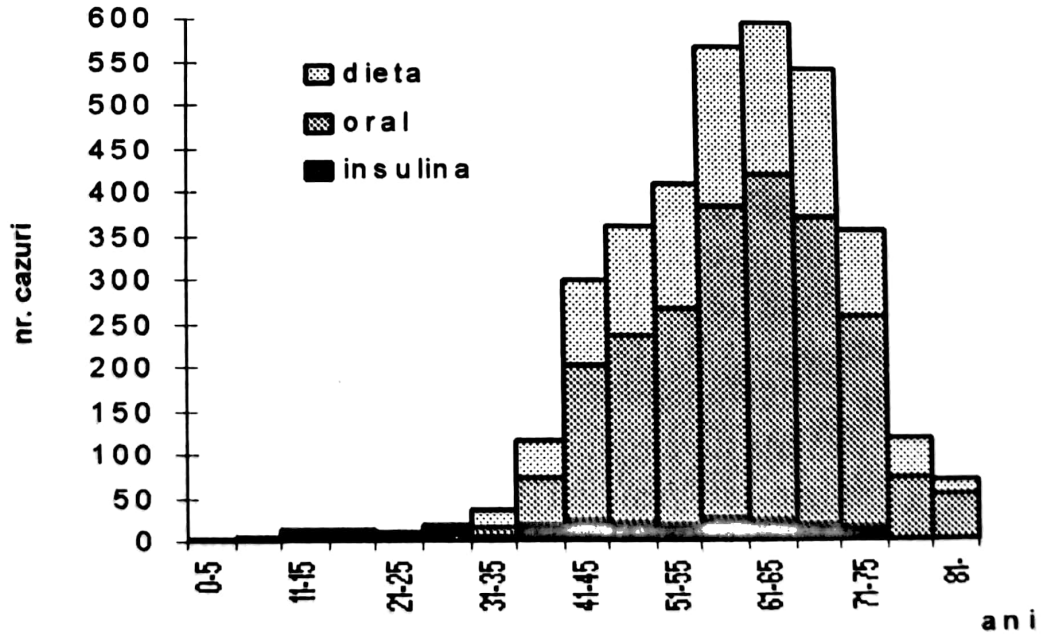


Fig. 14.1. *Distribuţia tuturor cazurilor de diabet înregistrate consecutiv în Bucureşti, în cursul anului 1996. De notat creşterea bruscă a cazurilor între 40 şi 50 de ani.*

Această afirmaţie este valabilă atât pentru tipul 1, cât şi pentru tipul 2 de diabet. Dacă privim cu atenţie distribuţia cazurilor din fig. 14.1 rezultă că o

Scanned with OKEN Scanner

predispoziţie faţă de o anumită vârstă se înregistrează numai pentru tipul 2 de diabet, care nu se întâlneşte decât extrem de rar înainte de 20 ani şi destul de rar înainte de 40 ani. Mai mult, dacă se proiectează pe un grafic procentul de cazuri *insulino-dependente* şi, respectiv, *insulino-independente* (fig.14.2), se poate observa că cele două curbe se încrucişează în jurul vârstei de 40 ani.

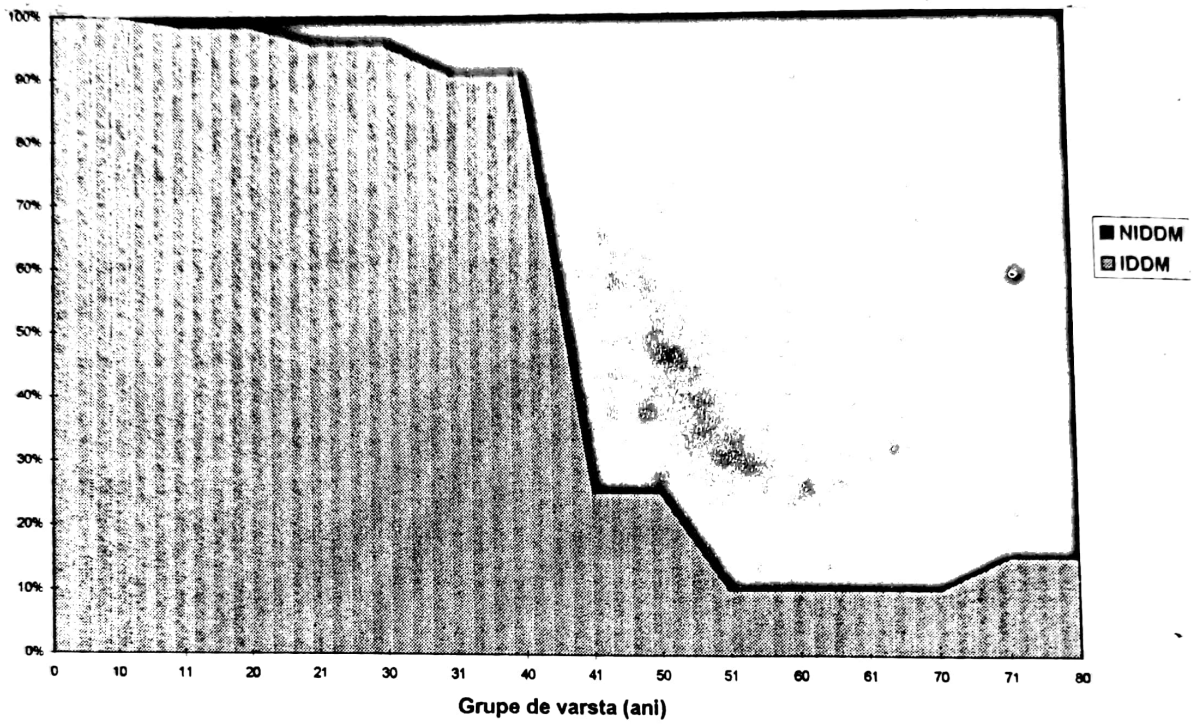


Fig. 14.2. *Dacă înainte de 40 de ani, perioadă dominată de prezenţa tipului 1, procentul pacienţilor insulino-independenţi este foarte mic (cca. 2%), după această vârstă, procentul pacienţilor insulino-dependenţi dominată de tipul 2 DZ, rămâne crescut.*

Din punct de vedere etiopatogenetic, ceva fundamental se schimbă în biologia individului între 35 şi 45 de ani, fapt ce se reflectă şi în forma de boală. În adevăr, în funcţie de *vârsta de debut* pot fi identificate o serie de particularităţi pe care le vom expune succint în cele ce urmează. Înainte, însă, trebuie făcute două remarci:

(a) există tendinţa de a trata diabetul de tip 1 (insulino-dependent) şi cel de tip 2 (insulino-independent) ca două boli diferite. Într-adevăr, mecanismele etiopatogenetice care duc la tulburarea fundamentală comună, *hiperglicemia,* sunt total diferite. Această etapă nu are însă nici o expresie clinică, deşi perioada prediagnostică, şi într-un caz şi în celălalt, depăşeşte mai mulţi ani. Este aproape sigur că markeri ai ambelor tipuri de boală există de la naştere. Cândva ei vor putea fi identificaţi, ceea ce va permite astfel şi dezvoltarea unor metode de depistare mai precoce a bolii şi, mai ales, de prevenire a trecerii tulburării în faza biochimică (hiperglicemică);

Scanned with OKEN Scanner

(b) după instalarea *hiperglicemiei*, manifestările clinice ale celor două forme de boală sunt aproape identice. De altfel, aşa cum menţionam la capitolul *Diagnostic*, simptomele diabetului necomplicat sunt simple şi uşor de identificat. Varietatea infinită a formelor clinice de diabet este determinată de complicaţiile sale cronice, care în cea mai mare măsură sunt *comune*. Potenţialul mai mare al complicaţiilor *microangiopatice* în tipul 1 de diabet şi al celor *macroangiopatice* în tipul 2 de diabet, ţine probabil mai mult de vârsta de debut a diabetului şi mai puţin de insulino-dependenţă sau insulino-independenţă. De altfel, un diabetic primar insulino-dependent, apărut la vârsta de 60 ani, va semăna din punct de vedere al complicaţiilor mai mult cu tipul 2 decât cu tipul 1 de diabet. Cu alte cuvinte, într-un fel vor reacţiona ţesuturile unui tânăr şi altfel ţesuturile unui vârstnic la acelaşi nivel de hiperglicemie. În ultimă instanţă însă, complicaţiile cronice şi chiar şi cele acute ale DZ, sunt asemănătoare, indiferent de tipul de boală. Pentru acest motiv, ele vor fi tratate separat, fără o altă referire. De altfel, studiile anatomopatologice efectuate pe fragmente de nervi sau de rinichi recoltate de la diabetici de tip 1 sau 2 cu o durată de evoluţie a bolii egală, nu vor putea fi diferenţiate structural.

14.2. Tipul 1 de diabet: debut şi evoluţie (237, 310, 485, 486; LP: 13, 207, 219)

Instalarea simptomelor este cu atât mai abruptă cu cât vârsta de debut este mai mică. Datele noastre arată că perioada prediagnostică (intervalul scurs între primele simptome - de regulă, poliurie, polidipsie, polifagie, pierdere ponderală - şi diagnostic), este de 14 zile între 0-15 ani, de 26 zile între 16-30 ani şi de 45 zile, după 30 ani. Când diagnosticul întârzie mai mult de 10 zile (înainte de 15 ani) sau de 30 zile (după 15 ani), în tabloul biochimic, dominat de hiperglicemie, se adaugă *cetoza* şi apoi *cetoacidoza*. Nesesizarea la vreme a semnelor caracteristice ale bolii face ca 72% din diabeticii de tip 1 să fie diagnosticaţi în cetoză, ceva mai mult de jumătate din acestea fiind *cetoacidoze severe* (pH < 7,20). În această etapă, pe lângă hiperglicemie, apar toate tulburările biochimice ale cetoacidozei (creşterea acizilor graşi, a corpilor cetonici, scăderea bazelor tampon, scăderea Na^+ plasmatic şi a K^+ i.c., modificări ale osmolarităţii plasmatice), trădând dezechilibrul extrem dintre insulinemie - foarte scăzută - şi glucagonemie - marcat crescută.

Caracteristicile generale ale tipului 1, comparativ cu tipul 2 de diabet sunt redate în tabelul 14.1.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 14.1. *Caracteristicile generale ale tipurilor 1 şi 2 de diabet.*

Particularitate	Tipul 1	Tipul 2
Ereditate	Concordanţă 30-50% la gemenii identici (monozigoţi)	Concordanţă 90% la gemenii identici (monozigoţi)
Baza genetică	Cromozomul 6, grupele HLA, defect în programarea imunităţii	Insulino-rezistenţă şi/ori deficienţă insulino-secretorie
Semne de autoimunitate	Prezente	Absente
Vârsta de debut	Mai ales sub 40 ani	Mai ales peste 40 ani
Indicele masei corpului	Scăzut	Mai ales crescut (în 80%)
Insulinemia plasmatică	Scăzută	Crescută
Glucagonul plasmatic	Crescut, supresibil la insulină	Crescut, nesupresibil la insulină
Tendinţa la cetoză	Marcată	Absentă
Tratamentul oral	Ineficient	Eficient

La un interval de săptămâni sau luni de la instituirea tratamentului insulinic se înregistrează uneori fenomenul numit *remisia tranzitorie a diabetului.* Remisia poate fi *totală* (întreruperea tratamentului insulinic, este posibilă cu menţinerea unei glicemii normale, HbA1c normală, insulinemie plasmatică şi peptid C normale) sau *parţială* (scăderea necesarului insulinic sub 0,5 U/kg corp, iar după unii autori, sub 0,25 U/kg corp, sau cu mai mult de 50% faţă de necesarul insulinic iniţial, cu menţinerea parametrilor biochimici normali). Durata perioadei de remisie este variabilă. Uneori scurtă (câteva săptămâni), alteori mai lungă (câteva luni), în mod excepţional depăşind 1-2 ani. S-au semnalat şi două perioade de remisie consecutive. Dispariţia completă şi definitivă a diabetului nu a fost însă comunicată. *Remisia este deci totdeauna tranzitorie.* Frecvenţa ei este mai mare (până la 70% din cazuri) în ţările în care incidenţa DZ tip 1 este mai mare. În ţara noastră este mult mai rară (circa 25% din cazuri) şi aproape totdeauna *parţială* (necesar insulinic mic, de numai câteva unităţi pe zi). Se înregistrează mai frecvent la pacienţii trataţi la debut cu *insulino-terapie intensivă* (perfuzie continuă de insulină 2-7 zile sau doze multiple de insulină).

După instaurarea tratamentului insulinic la pacienţii cu DZ de tip 1, simptomele clinice ale bolii dispar. În următoarele luni se înregistrează un câştig ponderal important, pacientul revenind în curând la greutatea anterioară instalării bolii. Dacă printr-un tratament corespunzător se evită complicaţiile cronice ale diabetului, aspectul general al pacientului este normal, iar starea funcţională a diferitelor sisteme îi permite o viaţă cvasi-

Scanned with OKEN Scanner

normală. Pe acest fond, se pot înregistra totuşi episoade relativ frecvente de hipoglicemii uşoare sau medii, acesta find preţul menţinerii valorilor glicemice în apropierea perimetrului normal. Avem în observaţie pacienţi la care boala a debutat în jurul vârstei de 10 ani, iar acum au depăşit vârsta de 50-60 ani, menţinându-se în activitate. Ceea ce scurtează durata de supravieţuire a acestor pacienţi sunt complicaţiile acute şi mai ales cronice ale diabetului, pe care le vom analiza ulterior.

14.3. Tipul 2 de diabet: debut şi evoluţie (415, 484, 485, 486, 487; LP: 13, 207, 219)

Boala debutează, de regulă, după vârsta de 40 ani, la persoane prezentând exces ponderal. Simptomele tipice de diabet se întâlnesc în mai puţin de 1/3 din cazuri, reprezentând de fapt manifestarea finală a unei tulburări datând de mai mulţi ani. Instalarea relativ acută a bolii este pusă de către pacient în legătură cu o infecţie intercurentă, o afecţiune organică (colecistită acută, apendicită acută, infarct miocardic acut, pareză facială etc.) sau de un stres psihic. Unele dintre afecţiunile declanşatoare sunt independente de diabet, în timp ce altele reprezintă complicaţii ale bolii ce evoluează subclinic sau paucisimptomatic, de mai multă vreme.

Din tabelul 14.1 rezultă că *insulinemia* plasmatică este crescută în termeni absoluţi. Raportată la glicemie, însă, ea este aproape invariabil mai mică decât insulinemia pe care ar putea-o avea o persoană ne-diabetică, la aceeaşi valoare glicemică. Secreţia de *glucagon* este crescută şi nu poate fi normalizată nici după introducerea tratamentului oral. Postprandial, în special, glucagonemia creşte, explicând efectul hiperglicemiant prelungit al unui prânz standard.

O caracteristică a DZ de tip 2 este aceea a lipsei cetogenezei în condiţiile în care un factor stresant induce o hiperglicemie severă. Aceasta poate fi explicată prin prezenţa unei secreţii de insulină suficientă să inhibe lipoliza şi cetogeneza, dar nu şi hiperglicemia. O altă explicaţie ar putea fi legată de rezistenţa hepatică la glucagon, astfel încât nivelul malonil-Co A rămâne crescut, ceea ce inhibă oxidarea acizilor graşi şi cetogeneza.

- În cadrul DZ de tip 2 există mai multe forme clinice, dintre care menţionăm:
- diabetul de tip "adult" (MODY), întâlnit la copil, care a fost descris separat;
- diabetul asociat cu obezitatea (circa 80%), care răspunde bine la dietă, scădere în greutate şi la medicaţia orală cu Fitodiab sau biguanidie;

Scanned with OKEN Scanner

- diabetul fără obezitate (circa 20% din cazuri), care răspunde bine la dietă şi tratament oral cu sulfonilureice;
- tipul de boală care, în condiţiile consumului de alcool, la pacienţi trataţi cu clorpropamid, prezintă o hiperemie intensă a feţei. Această formă are o bază genetică distinctă şi a fost prezentat tot la MODY
- tipul 2 cu tendinţă către insulino-dependenţă;
- tipul 2 făcând parte din sindromul X metabolic.
- tipul 2 debutând prin dislipidemie fulminantă, în care valorile trigliceridelor plasmatice sunt extrem de mari, serul acestor pacienţi fiind lactescent, uneori cremos şi cu vâscozitate crescută. Aceşti pacienţi pot prezenta iniţial valori ale glicemiei moderat crescute, interesul concentrându-se asupra dislipidemiei şi uneori asupra unei presupuse afecţiuni hepatice, sugerată de alterarea probelor de disproteinemie şi de uşoara creştere a transaminazelor serice. Acestea din urmă sunt modificate în mod artificial de către valorile plasmatice crescute ale trigliceridelor. Este forma de diabet în care tulburările lipidice sunt iniţial mai importante decât tulburările glicemice. Experienţa ne-a arătat că evoluţia acestor cazuri duce la un diabet zaharat iniţial insulinoindependent, care poate, ulterior, necesita chiar insulinoterapie. Avem în observaţie câteva zeci de cazuri din această categorie de pacienţi, la care programul terapeutic trebuie să vizeze corectarea paralelă a ambelor tulburări.

Spre deosebire de tipul 1 de DZ, în tipul 2 perioada prediagnostică este mult mai lungă (de ordinul lunilor sau chiar a anilor), numai un procent mic din cazuri (26% din 1000 de pacienţi analizaţi de noi la debut) îmbrăcând forma considerată "caracteristică", manifestată prin poliurie, polidipsie, polifagie şi pierdere ponderală. Celelalte modalităţi de depistare observate de noi au fost următoarele: cetoacidoza inaugurală sau coma hiperosmolară inaugurală au fost întâlnite în 2,5% din cazuri, de regulă după vârsta de 60 ani şi în contextul unui factor declanşant major (infecţie severă, infarct miocardic, accident vascular cerebral etc.). Cel mai probabil în aceste cazuri, diabetul era prezent de mai multă vreme, nediagnosticat fie datorită absenţei simptomelor clinice, fie datorită neglijării unor simptome, nu suficient de supărătoare pentru ca pacientul să se adreseze medicului. În 27% din cazuri, diagnosticul diabetului s-a datorat prezenţei unei complicaţii a diabetului (neuropatie, retinopatie, arteriopatie, cardiopatie ischemică, prurit vaginal, leziuni trofice ale piciorului etc.). Şi în aceste cazuri avem de-a face cu existenţa unor tulburări metabolice de lungă durată nediagnosticate datorită absenţei acuzelor obiective şi a controalelor medicale regulate. În alte 29% din cazuri, diagnosticul diabetului a fost pus cu ocazia unei investigaţii efectuate în cursul internării pentru alte afecţiuni.

Scanned with OKEN Scanner

În 15,5% din cazuri diagnsoticul a fost făcut cu ocazia unui examen periodic sau în cadrul unor acţiuni de screening.

Când indicaţiile terapeutice sunt respectate, răspunsul tipului 2 de diabet la tratament este, în general, bun. Scăderea în greutate (prin dietă şi activitate fizică), ameliorează sau chiar poate normaliza valorile glicemice. Când rezultatul este insuficient, tratamentul biguanidic sau cu Fitodiab permite echilibrarea metabolică. La normoponderali, sulfonilureicele, asociate sau nu cu biguanidele, permit o echilibrare metabolică acceptabilă. La un pacient bine echilibrat şi fără complicaţii, simptomele bolii lipsesc. Ceea ce determină gravitatea bolii derivă din complicaţiile sale, acute sau cronice.

În general, tipul 2 de diabet (sau cel puţin cea mai mare parte a acestuia) se menţine mulţi ani într-o stare de semi-echilibru metabolic, care cu timpul devine dezechilibru metabolic cvasi-permanent, care nu duce decât rareori la decompensări acute (de tip comă hiperosmolară sau comă cetoacidotică), inducând în schimb variate complicaţii cronice. Se poate spune că tabloul clinic al DZ de tip 2 este dominat nu de simptomele bolii însăşi, ci de cele ale complicaţiilor sale. Aceste complicaţii determină şi scăderea duratei de supravieţuire în această formă de boală.

14.4. Diabetul gestaţional (82, 111, 112, 182, 228, 233, 234, 270, 329 LP: 85, 114, 115, 116, 118, 207, 219)

Sub acest termen sunt cunoscute tipurile de intoleranţă la glucoză care au în comun faptul că au apărut în timpul sarcinii. Definiţia se aplică indiferent dacă tulburarea este tratată cu insulină sau tratament oral şi dacă persistă sau nu după naştere. Ea nu exclude însă posibilitatea ca tulburarea să preceadă sarcina, fiind diagnosticată ocazional în cursul sarcinii.

Detectarea diabetului gestaţional se face prin efectuarea de rutină a glicemiei şi glicozuriei în cursul fiecărei sarcini. Femeile însărcinate cărora nu li s-a identificat o toleranţă alterată la glucoză înaintea săptămânii a 24-a, vor efectua un test scurt de încărcare orală cu 50 g glucoză între săptămânile 24 şi 28. O valoarea a glicemiei la 1 oră ≥ 140 mg/dl (≥ 7,8 mmol/l) este recomandată de Asociaţia Americană de Diabet ca limita dincolo de care este necesară efectuarea unui test oral de toleranţă la glucoză complet. Acesta va fi efectuat cu 100 g glucoză. Diagnosticul definitiv se bazează pe existenţa a cel puţin două valori mai mari decât următoarele nivele: à jeun > 105 mg/dl (> 5,8 mmol/l); la 1 h > 190 mg/dl (10,6 mmol/l); la 2 h >165 mg/dl (9,2 mmol/l); la 3 h > 145 mg/dl (> 8,1 mmol/l).

Precauţiile faţă de mamă şi făt sunt necesare întrucât femeile cu diabet gestaţional se află la risc crescut pentru accidente obstreticale, iar

Scanned with OKEN Scanner

fătul poate suferi moarte intrauterină fiind grevat de o mare mortalitate neonatală. Se impune deci o atentă urmărire antepartum. Există, de asemenea, un risc crescut pentru macrosomia fetală, precum şi pentru alte suferinţe neonatale, precum: *hipoglicemie*, *hipocalcemie*, *policitemie* şi *hiperbilirubinemie*.

Urmărire şi tratament. Atât mama, cât şi noul născut vor fi supravegheaţi în perioada postpartum şi urmăriţi apoi periodic. De menţionat că riscul reapariţiei diabetului la sarcinile ulterioare este crescut.

Toate femeile cu diabet gestaţional vor primi indicaţii privind dieta, modul de viaţă şi perioadele de control. În caz de obezitate, restricţia calorică va fi indicată numai după terminarea perioadei de alăptare. Pe perioada sarcinii, alimentaţia va fi cea fiziologică pentru acoperirea tuturor nevoilor nutritive în această stare specială.

În cazul în care dieta singură nu duce la normalizarea glicemiilor (à jeun ≤ 105 mg/dl şi la 2 h postprandial ≤ 120 mg/dl), trebuie luat în discuţie tratamentul insulinic. Obţinerea unor valori glicemice normale previne instalarea macrosomiei. În această situaţie se foloseşte numai insulina umană. Dozele necesare sunt, de regulă, mici.

Medicaţia orală nu este recomandată în cursul sarcinii.

Alăptarea la sân, activitatea fizică moderată vor fi încurajate.

Prognostic. Diabetul gestaţional poate persista şi evolua ca tip 1 (insulino-dependent) sau ca tip 2 (insulino-independent) sau numai ca toleranţă alterată la glucoză. De cele mai multe ori, după sarcină, toleranţa la glucoză se poate aparent normaliza. Datele noastre indică prezenţa în această situaţie a unei rezistenţe periferice crescute la insulină, demonstrată prin hiperinsulinism normoglicemic. Pentru această categorie de persoane, recomandările trebuie să cuprindă: menţinerea greutăţii recomandabile, alimentaţie echilibrată cu excluderea glucidelor simple şi activitate fizică regulată.

După 6-8 săptămâni de la naştere se va efectua un test oral de toleranţă la glucoză, cu 75 g glucoză, pentru a releva persistenţa sau nu a diabetului. Ulterior, controlul glicemiei şi glicozuriei va fi efectuat anual.

14.5. Diabetul instabil ("Brittle Diabetes") (104, 423, 484, 485, 486; LP: 129, 207, 219, 227)

Nu există o definire precisă a grupului de pacienţi care se caracterizează printr-un echilibru metabolic dificil, la care alternanţa hiperglicemiilor (eventual cu episoade de cetoză) cu cea a hipoglicemiilor, se poate înregistra impredictibil şi într-un interval de timp scurt. Cei mai mulţi pacienţi incluşi în această categorie sunt copii sau adolescenţi.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările endocrine din perioada pubertară (însoţite de insulino-rezistenţă) participă în mod indubitabil, determinând medicul să crească doza de insulină. Hipoglicemiile repetate sunt urmarea creşterii dozelor de insulină, dictate de hiperglicemiile reacţionale. Marja de ajustare a dozei de insulină este mică. Două unităţi în plus pot induce hipoglicemii, iar două unităţi în minus, hiperglicemii alarmante (peste 400 mg/dl). Profilul glicemic (6 glicemii determinate la 3-6 ore interval, în general la 2 ore după mese) indică un perimetru de oscilaţii glicemice care poate depăşi 300 mg/dl (între 50 mg/dl şi 350 mg/dl, de exemplu).

Cauzele labilităţii metabolice (tabelul 14.2) pot fi :

Tabelul 14.2. *Factorii de labilitate metabolică la pacienţii cu "Brittle Diabetes"*

Labilitate prin factori endogeni:

- Secreţie inadecvată* de:- glucagon,
  - catecolamine,
  - cortizol,
  - STH ,
  - hormoni tiroidieni.
- Prezenţa neuropatiei vegetative digestive şi sindroamele de malabsorbţie.
- Concentraţie crescută de anticorpi antiinsulinici.
- Inactivarea insulinei administrate subcutanat.
- Rezervă insulinică endogenă scăzută.
- Persoane anxioase cu reacţie inadecvată la stres.
- Persoane cu inapetenţă de origine centrală sau bulimie**.
- Informarea intenţionat greşită a medicului asupra tratamentului pentru inducerea acestuia în eroare.
- Alcoolism cronic.
- Modificări ale transportului plasmatic al insulinei.
- Funcţie glicogenică hepatică alterată*.
- Funcţie renală alterată.

Labilitate prin factori exogeni:

- Doze inadecvate (prea mari sau prea mici) de insulină.
- Dietă dezechilibrată şi necorelată cu insulinoterapia.
- Efort fizic dezorganizat.
- Infecţii cronice.
- Parazitoze intestinale.
- " Medic instabil" fără un program terapeutic coerent pentru pacient.

Labilitate de cauză nedetectabilă

* Aceşti pacienţi prezintă o accentuată tendinţă la hipoglicemie
** Se întâlneşte mai ades la diabeticele tinere

Scanned with OKEN Scanner

- *doze de insulină prea mari*, administrate în una sau două prize. Aceeaşi doză de insulină, repartizată în 3 sau 4 prize, evită de regulă, atât hiperglicemiile postprandiale, cât şi hipoglicemiile tardive;
- *dezechilibrele endocrine*, legate de puberate sau de ciclu menstrual la fete. De altfel, diabetul instabil se întâlneşte mai frecvent la fete, în grupa de vârstă 12-24 ani, adesea prezentând exces ponderal şi frecvent amenoree secundară;
- *cauze infecţioase*, uneori chiar minore (granuloame dentare, anexite, infecţii urinare), dar şi cele majore (tuberculoza pulmonară, de exemplu) pot explica diabetul instabil;
- *cauzele psiho-sociale* se referă la copiii proveniţi din familii dezorganizate sau care au un grad de inteligenţă scăzut, fiind practic incapabili de a înţelege logica tratamentului.

"Diabetul instabil" a fost uneori atribuit unui "medic instabil", adică unui medic puţin familiarizat cu problematica dificilă a acestor cazuri şi, în consecinţă, cu educarea şi îngrijirea corespunzătoare a acestor pacienţi.

Realitatea acestor cazuri şi, mai ales, dificultatea îngrijirii lor rezultă din constatarea că, la o parte din aceşti pacienţi, decompensări majore (cetoacidoze sau come hipoglicemice) pot fi înregistrate chiar şi în cursul spitalizării, când se consideră că programul de viaţă şi de tratament este corespunzător.

Scanned with OKEN Scanner

Motto:

"Gravitatea diabetului nu constă nu atât în tulburările metabolismului glucidic, cât mai ales în cele ale metabolismului lipidic şi proteic. Acestea din urmă sunt cele de care depind complicaţiile cronice, întrucât structurile fundamentale ale corpului sunt alcătuite în primul rând din proteine şi lipide"

PARTEA A PATRA

COMPLICAŢIILE CRONICE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Capitolul 15. BAZELE FIZIOPATOLOGICE ALE COMPLICAŢIILOR CRONICE

Capitolul 16. NEFROPATIA DIABETICĂ

Capitolul 17. RETINOPATIA DIABETICĂ

Capitolul 18. NEUROPATIA DIABETICĂ

Capitolul 19. NEUROPATIA VEGETATIVĂ

Capitolul 20. GANGRENA DIABETICĂ

Capitolul 21. MACROANGIOPATIA DIABETICĂ

Capitolul 22. MANIFESTĂRILE CUTANATE ŞI BUCO-LINGUALE

Capitolul 23. MANIFESTĂRILE OSTEO-ARTICULARE

Capitolul 24. AFECTAREA FICATULUI ÎN DIABET

Scanned with OKEN Scanner

N.C. Paulescu - "Curs de fiziologie umană"

Ed. Facultăţii de Medicină, Bucureşti, 1907

"...***Pancreasul.*** *Pancreasul joacă un rol mare ca glandă cu secreţie externă; afară de acest rol, el mai joacă un rol însemnat şi ca glandă cu secreţie internă, funcţiune descoperită de Lancereaux în 1877, la bolnavii diabetici, la care a găsit pancreasul alterat. În urma acestei descoperiri, fiziologiştii au încercat să extragă pancreasul la animale; lucrul era foarte greu. Tocmai târziu, von Mering şi Minkowski au reuşit să extragă pancreasul la câine şi acesta a devenit diabetic.*

În diabetul pancreatic, omul are sau progresiv, sau brusc, o sete extraordinară, care nu se poate astâmpăra oricâtă apă ar bea, chiar până la 30 litri pe zi. Cantitatea de urină eliminată este proporţională cu cantitatea de apă băută. Urina în acest caz, conţine foarte multă glucoză, până la 1500 g pe zi; de asemeni şi cantitatea de uree eliminată, este mărită până la 150 g pe zi. Odată cu setea, individul are şi o foame foarte mare şi cu toată cantitatea de alimente introduse, el slabeşte mereu, probă că asimilaţia nu se mai face.

Acest fenomen durează câteva luni, pâna la 2 ani; asimilaţia nu se mai face şi omul posedă un teren favorabil tuberculozei, care găseşte la diabetici, ţesuturile îmbibate cu glucoză, condiţie necesară desvoltării bacilului său. Deci, majoritatea diabeticilor pancreatici mor de tuberculoză. Alţii mor altfel, de exemplu, sub influenţa frigului, a unor infecţii, când cantitatea de urină diminuă, respiraţia are miros de acetonă şi bolnavul cade într-un somn comatos.

Setea diabeticilor este datorată deshidratării organismului, apa fiind absorbită de glucoza care nu mai poate fi utilizată; iar foamea este datorată neutilizării glucozei. Ablaţia totală a pancreasului la câine, produce acelaşi diabet ca şi la om: glucoză, uree, foame, sete, moarte.

Diabetul pancreatic se mai numeşte şi diabet slab, căci individul slăbeşte mereu. Afară de acest diabet, mai există şi diabetul gras la persoanele artritice, unde cantitatea de glucoză eliminată este maxim 100 g pe zi.

Cauza diabetului pancreatic. Legând la un câine canalul Wirsung, nu se produce diabet; deci nu faptul că sucul pancreatic nu pătrunde în intestin, este cauza diabetului pancreatic. Rezecând capul şi canalul pancreasului, iarăşi n-avem diabet. Mai mult: băgând o bucată de pancreas sub piele şi după câtva timp extirpând pancreasul, iar nu obţinem diabet. Deci pancreasul, oriunde ar fi aşezat are mare rol în glicozurie. Sunt unii autori care pretind că glicozuria se produce graţie unor leziuni ale nervilor abdominali când se extirpă pancreasul

Deci pancreasul este o glandă cu secreţie internă şi externă; cea internă joacă rol în prepararea glucozei în vederea asimilării ei. Când pancreasul nu mai există, ficatul nu mai fixează glucoză sub formă de glicogen."

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **15**

BAZELE FIZIOPATOLOGICE ALE COMPLICAŢIILOR CRONICE

15.1. Caracterul generalizat al tulburărilor metabolice (415, 484, 485, 486, 487; LP: 35 - 37, 48, 51, 71, 74, 90, 104, 107, 123, 157,174, 207)

În anul 1920, când a descoperit insulina, Paulescu a demonstrat că hormonul antidiabetic pancreatic acţionează deopotrivă asupra metabolismelor glucidic, lipidic şi proteic. După 75 ani, afirmaţia poate fi susţinută pe numeroase date clinice, biochimice, anatomopatologice şi experimentale. Mai mult decât oricare altă afecţiune, diabetul se dovedeşte a fi o boală a întregului organism. Direct sau indirect, mai mult sau mai puţin, toate căile metabolice, toate celulele, ţesuturile şi organele prezintă modificări a căror amploare depinde, în mare, de trei factori: *bagajul genetic al individului, gradul de dezechilibru metabolic şi durata acestuia.*

Parcurgând multiplele tulburări menţionate în tabelul 15.1 trebuie făcută o remarcă: apariţia lor nu este obligatorie.

Tabelul 15.1. *Unele tulburări sistemice din diabetul zaharat*

- tulburări cardiace (miocardopatia diabetică) şi vasculare (macro şi microangiopatia diabetică)
- tulburări nervoase (neuropatia diabetică)
- tulburări ale ţesutului adipos (deficit ponderal în tipul 1, exces ponderal în tipul 2 de diabet)
- tulburări ale ţesutului osos (osteopenia diabetică)
- tulburări ale ţesutului conjunctiv (modificări trofice cutanate, limitarea mobilităţii articulare)
- tulburări ale ţesutului muscular (scăderea forţei musculare, atrofii musculare)
- tulburări ale funcţiei hepatice (încărcare grasă sau glicogenică a ficatului)
- tulburări ale sistemului de apărare (rezistenţă scăzută la infecţii)
- tulburări digestive, genitourinare sau respiratorii (secundare neuropatiei vegetative) modificări secundare în funcţia altor glande endocrine (suprarenală, tiroidă, hipofiză, gonade)

Ele pot fi în cea mai mare măsură prevenite, dacă reuşim să corectăm "cauza" primară şi esenţială, care este *hiperglicemia*. Studiul recent efectuat în SUA, cunoscut sub numele DCCT ("Diabetes Control and Complications Trial") a demonstrat că menţinerea unei "normoglicemii"

Scanned with OKEN Scanner

poate preveni aproape totdeauna apariţia complicaţiilor cronice sau le poate întârzia evoluţia atunci când ele deja s-au instalat.

Urmărind obţinerea "normoglicemiei", în mod implicit se va realiza şi corectarea celorlalte tulburări metabolice secundare (LP 201).

Trebuie totuşi menţionat faptul că, în ciuda eforturilor de obţinere a "normoglicemiei", metodele terapeutice de care dispunem în prezent nu pot decât să suplinească sau să corecteze parţial scăderea absolută (în DZ tip 1) sau relativă (în DZ tip 2) a secreţiei insulinice β-pancreatice. În special, în ceea ce priveşte tipul 1 de diabet, care necesită insulino-terapie exogenă, trebuie menţionat faptul că aceasta din urmă este în mare măsură "nefiziologică", întrucât, în mod obişnuit, insulina se secretă în vena portă (având ca prim sediu de acţiune, ficatul), în timp ce administrarea terapeutică a insulinei se face în ţesutul subcutanat. În acest caz concentraţia portală a insulinei va fi totdeauna inferioară celei înregistrate postprandial la persoanele normale (340).

Aceasta ar explica acele cazuri în care, în ciuda unui echilibru metabolic considerat ca bun, instalarea complicaţiilor cronice nu poate fi prevenită, după cum în alte cazuri, aceste complicaţii cronice nu apar, în ciuda unui echilibru metabolic precar. Pentru a explica aceste "inadvertenţe", au fost incriminaţi unii factori genetici de "susceptibilitate crescută" şi respectiv de "rezistenţă" faţă de complicaţiile cronice.

15.2. Factorul genetic (340, 350, 485, 486; LP:219)

Indiferent de complicaţia luată în discuţie, se poate vorbi de o formă *subclinică* (fără acuze subiective) a cărei frecvenţă este relativ mare şi o formă *clinică* (marcată de acuze specifice) întâlnită într-un procent mai mic de cazuri. În diabetul zaharat de tip 1 (insulino-dependent), retinopatia diabetică proliferativă (care duce la tulburări severe de vedere) se întâlneşte în circa 15% din cazuri după o evoluţie de 20 până la 30 ani. La aceiaşi bolnavi, nefropatia diabetică patentă, care duce la insuficienţă renală cronică, se întâlneşte în circa 35% din cazuri. Pe lângă aceste cazuri însă, o interesare retiniană sau renală, demonstrabile prin investigaţii mai sensibile, poate fi înregistrată în procente ajungând până la 90% din cazuri.

Macroangiopatia diabetică sau neuropatia diabetică, în formele lor clasice, se întâlnesc şi ele în procente variabile de cazuri, mult mai frecvent în trecut şi mult mai rar şi mai tardiv în prezent, graţie unei mai bune echilibrări metabolice.

Printre genele de *susceptibilitate* pentru complicaţiile cronice degenerative ale diabetului zaharat, menţionăm gena ce codifică enzima de conversie a angiotensinei, situată pe cromozomul 17 în poziţia q23. Cunoscându-se structura precisă a genei (secvenţialitatea bazelor din care este alcătuită), s-a putut studia variabilitatea sa interindividuală. Între

Scanned with OKEN Scanner

structura genetică, nivelul plasmatic al enzimei de conversie şi hipertensiune sau coronaropatie au fost constatate corelaţii care ar putea explica susceptibilitatea unor persoane pentru complicaţii cardiovasculare (cardiopatie ischemică). Efectul favorabil în prevenirea acestor complicaţii coronariene prin blocarea farmacologică a acestei enzime (Enalapril, Captopril) vine să susţină relaţia fiziopatologică menţionată.

Acelaşi polimorfism în exprimarea genei enzimei de conversie a fost implicat şi în apariţia nefropatiei diabetice, aceasta din urmă fiind considerată un factor de risc cardiovascular independent. La aceşti pacienţi, prezenţa acestui genotip de susceptibilitate explică concentraţia plasmatică crescută a enzimei de conversie şi frecvenţa mare a interesării renale.

Alte gene cu potenţial de susceptibilitate pentru bolile cardiovasculare sunt cele care controlează metabolismul lipoproteinelor plasmatice. Polimorfismul apolipoproteinei E (codificată pe cromozomul 19), indică prezenţa unor izoforme cu potenţial aterogen. De asemenea, gena apolipoproteinei *a* (asemănătoare structural cu gena plasminogenului), în asociere cu apolipoproteina B, formează apolipoproteina Lp(a), ce produce o inhibiţie competitivă la nivelul sistemului de fixare a plasminogenului pe fibrină. Modificările în structura acestor gene pot explica relaţia dintre creşterea lipidelor plasmatice şi trombogeneză.

15.3. Hiperglicemia cronică (97-99,220,248, 351, 430, 465,467; LP: 35, 37, 48, 51, 90, 107, 123)

Glucoza este un metabolit fiziologic esenţial, a cărui concentraţie plasmatică este reglată extrem de eficient prin interacţiunea dintre insulină (singurul hormon hipoglicemiant) şi hormonii de contrareglare (în esenţă glucagon, catecolamine şi cortizol). O autoreglare fizico-chimică participă, alături de reglarea hormonală, pentru evitarea scăderilor glicemice sub 60 mg/dl sau a unor creşteri glicemice peste 150 mg/dl (acestea din urmă putând surveni în mod normal după un prânz bogat în glucide). În mod normal, orice creştere a glicemiei peste 110 mg/dl este rapid (în mai puţin de 30 minute) şi eficient readusă la valoarea de bază, prin stimularea glicogenezei (adică a depozitării glucozei sub formă de glicogen în ficat şi ţesutul muscular). Dimpotrivă, în condiţii de scădere a glicemiei sub 60-70 mg/dl, creşterea glicemică este asigurată de procesul de glicogenoliză exclusiv hepatică, proces controlat de catecolamine şi glucagon.

Efectele negative ale hiperglicemiei cronice caracteristice DZ au fost explicate prin ipoteza *glucotoxicităţii,* conform căreia complicaţiile cronice diabetice ar fi consecinţa directă şi indirectă a acestor creşteri glicemice persistente (Fig.15.1). Deşi termenul nu este bine ales (glucoza, prin ea

Scanned with OKEN Scanner

însăşi, nu poate fi toxică), totuşi hiperglicemia cronică poate duce la o serie de modificări metabolice în lanţ, capabile să explice multe din complicaţiile cronice diabetice (LP: 170).

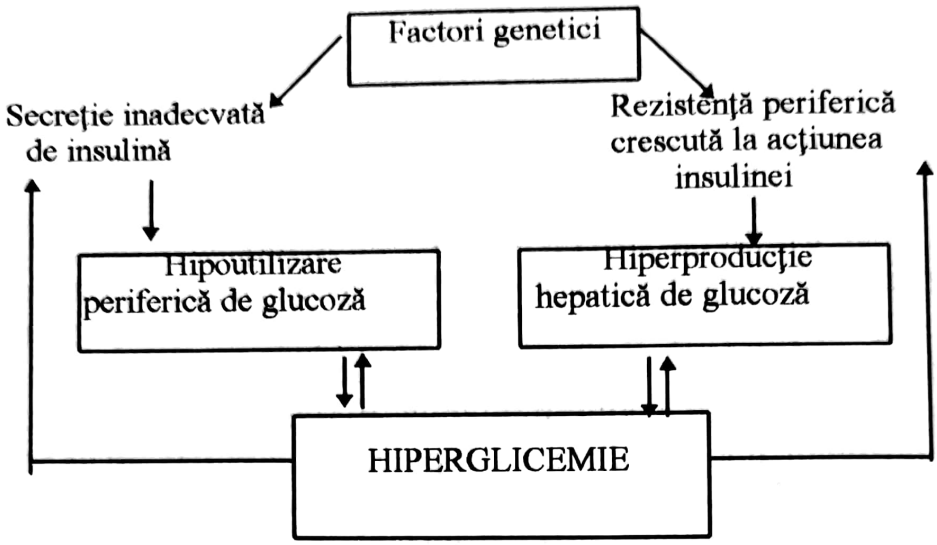


Fig.15.1. *Interelaţiile de tip feedback negativ ce sugerează ipoteza "glucotoxicităţii"*

Teoria glucotoxicităţii este susţinută de mai multe argumente:

- gravitatea leziunilor microangiopatice şi neuropatice pare a fi direct proporţională cu mărimea hiperglicemiei şi cu durata ei. Această constatare, susţinută pe baza unor date clinice de mai bine de jumătate de secol, a fost confirmată de cercetările sistematice întreprinse în ultimele două decenii (ultimul şi cel mai convingător fiind studiul DCCT, deja menţionat) care au stabilit că obţinerea unei "normoglicemii" este capabilă să prevină apariţia acestor complicaţii;
- leziuni degenerative cronice specifice (în special retiniene, renale şi nervoase), apar nu numai în diabetul spontan, dar şi în diabetul indus prin pancreatectomie sau în diabetul experimental la animale. Fără inducerea hiperglicemiei, aceste leziuni nu apar;
- transplantul unui rinichi normal (obţinut de la o persoană nediabetică) la pacient diabetic, este relativ rapid urmat de apariţia leziunilor specifice nefropatice, dacă glicemia persistă. Acestea însă nu se mai produc dacă, paralel cu transplantul renal, se realizează şi un transplant pancreatic, capabil să menţină valorile glicemice în limite normale;
- în fine, leziunile specifice diabetului zaharat nu pot fi niciodată întâlnite în absenţa hiperglicemiei. Când totuşi, leziuni de tip neuropatic sau microangiopatic sunt înregistrate la unele persoane nediabetice, totdeauna poate fi depistată o cauză, alta decât hiperglicemia, care le poate explica.

În concluzie, *hiperglicemia* este factorul patogenetic esenţial pentru

Scanned with OKEN Scanner

inducerea unor leziuni anatomice specifice în diferite organe. Întrucât *glucoza* nu poate fi considerată un metabolit toxic, efectele negative ale hiperglicemiei se exercită prin forţarea de către hiperglicemie a unor căi metabolice anormale, care vor sta la baza apariţiei leziunilor cronice specifice diabetului zaharat. Dintre modificările metabolice secundare hiperglicemiei menţionăm: *glicozilarea proteinelor*, acumularea intermediarilor *căii poliol* şi producerea excesivă a *radicalilor oxizi*. Deşi acţiunea lor este intercondiţionată, din motive didactice, ele vor fi tratate separat.

15.4. Glicozilarea proteinelor (3, 53, 66, 106, 223, 238, 273, 295, 326, 356, 398, 400; LP: 11, 32, 48, 69, 219)

Metabolismul proteic este profund alterat în condiţii de hiperglicemie cronică. Aceste alterări se produc pe două căi diferite: (a) prin procese de glicozilare neenzimatică şi (b) prin glicozilare enzimatică. Semnificaţia lor este oarecum diferită.

(a) *Glicozilarea neenzimatică.* Se face proporţional cu concentraţia glucozei din sânge şi cu durata menţinerii ei, fără o mediere enzimatică. Glucoza (dar şi fructoza şi galactoza) se fixează pe extremitatea N-terminală a lanţului peptidic, formând iniţial o bază Schiff (Aldimina) instabilă, apoi, printr-o rearanjare de tip Amadori, se formează o cetoamină stabilă, numită Fructozamină (Fig.15.2).

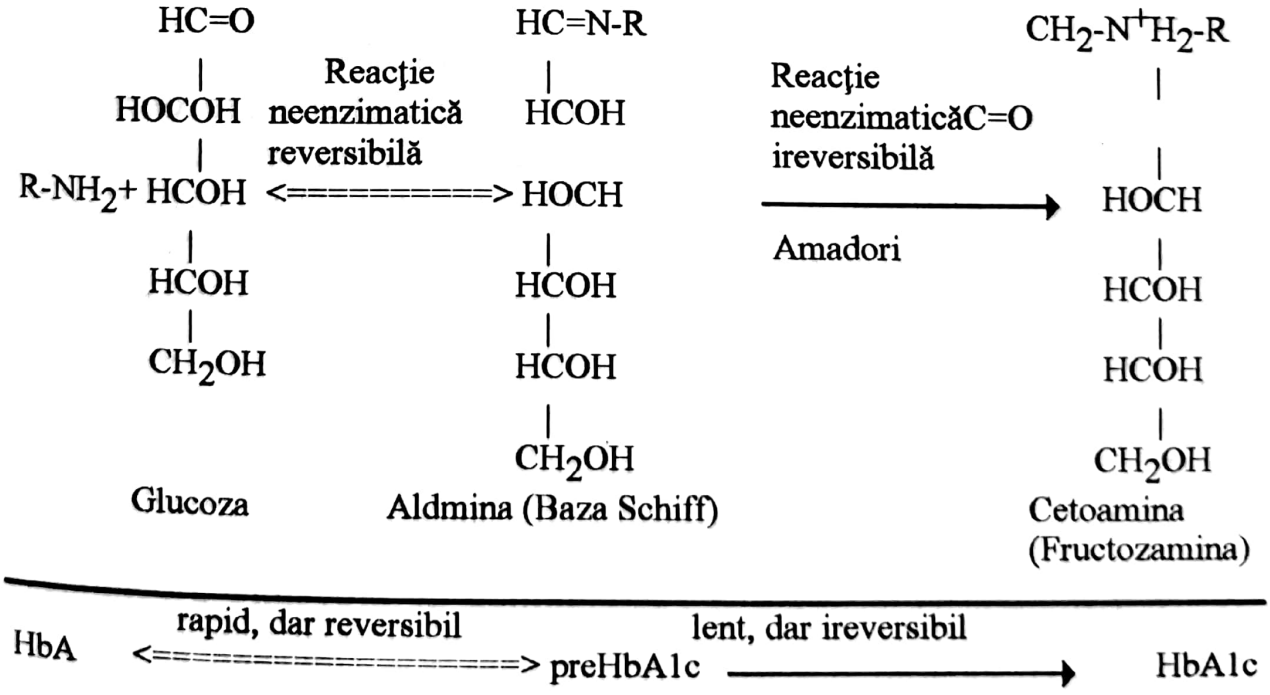


Fig. 15.2. *Schema glicozilării neenzimatice a proteinelor. În partea de jos este indicată formarea HbA1c (glicozilarea hemoglobinei se face pe N-terminal al valinei, aparţinând lanţului* β).

Scanned with OKEN Scanner

Catabolismul proteinelor glicozilate dă naştere *produşilor finali de glicozilare avansată*, reprezentaţi de pigmenţii bruni, care realizează legături peptidice încrucişate anormal, prezente mai ales între moleculele de colagen.

Toate proteinele corpului, atât cele structurale, cât şi cele circulante, pot suferi procese de glicozilare neenzimatică. Acestea pot modifica structura şi funcţia proteinelor din vase, nervi, ficat, piele şi alte organe. Glicozilarea proteinelor plasmatice (în special a albuminelor), modifică legarea lor de membrana bazală a endoteliilor vasculare (datorită unor legături covalente anormale), participând la trecerea lor excesivă în spaţiul extracelular sau în urina finală.

Glicozilarea lipoproteinelor scade catabolismul LDL şi accelerează catabolismul HDL, tulburări care pot explica, în parte, apariţia modificărilor macroangiopatice. În plus, s-a constatat că produşii avansaţi de glicozilare pot stimula sinteza de Interleukină 1, care la rândul său are un efect de proliferare a fibroblaştilor, a celulelor musculare, a celulelor mezangiale şi endoteliale, care fac parte dintre leziunile iniţiale în procesele degenerative. La aceasta se adaugă diminuarea sintezei proteoglicanilor purtători de sarcini electrice, care va determina o modificare a "structurii electrice tisulare şi endoteliale" cu efecte negative asupra fenomenelor de atracţie şi respingere intermoleculară. La nivelul glomerulului renal, această "leziune electrică" pare a fi substratul funcţional al creşterii eliminării urinare de albumină.

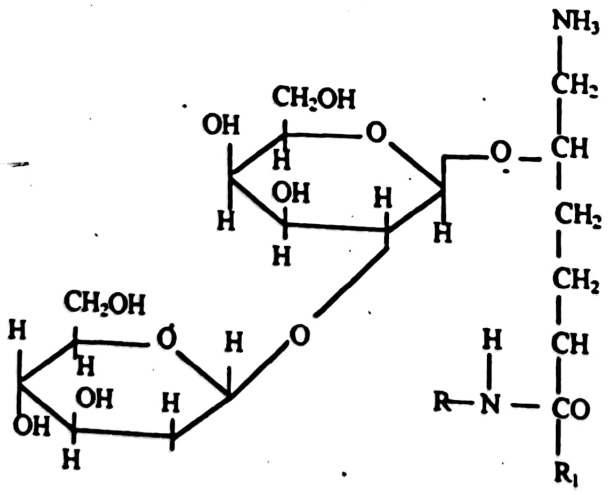


Fig.15.3. *Glicozilarea colagenului cu două molecule de glucoză*

În fine, s-a sugerat că proteinele glicozilate devin mai susceptibile la *stresul oxidativ*. Produşii avansaţi de glicozilare pot fi identificaţi în diferite structuri datorită fluorescenţei lor caracteristice. Aminoguanidina este unul din compuşii care poate inhiba procesul de glicozilare neenzimatică, motiv pentru care a fost propusă ca mijloc de prevenire a complicaţiilor degenerative cronice.

(b) *Glicozilarea enzimatică a proteinelor*. Acest proces este încă şi mai importantă pentru înţelegerea complicaţiilor cronice diabetice. Glicoproteinele şi proteoglicanii, componente importante ale proteinelor structurale vasculare,

Scanned with OKEN Scanner

nervoase şi colagenice, sunt sintetizate pe cale enzimatică, cu participarea glucozei. Un exemplu de glicozilare enzimatică a colagenului, cu două molecule de glucoză, este redată în figura 15.3.

Biosinteza polizaharidelor şi a glicoproteinelor depinde, în mare măsură, de disponibilitatea glucozei în mediu. O importanţă deosebită în inducerea complicaţiilor cronice diabetice o are glicozilarea proteo-glicanilor, care sunt lanţuri polizaharidice ataşate covalent de un lanţ peptidic.

Glicozaminoglicanii sunt polianioni, întrucât ei posedă grupări carboxilice ale acizilor uronici ori sulfat. Proteoglicanii din membrana bazală glomerulară a capilarelor, cu greutate moleculară între 200000-350000 daltoni, joacă un rol important în creşterea grosimii membranei bazale şi în procesul de filtrare glomerulară, datorită sarcinilor lor negative.

În condiţii de hiperglicemie, sinteza colagenului este crescută, iar degradarea lui încetinită. Acumularea lui în membrana bazală glomerulară explică îngroşarea acesteia până la de 3-5 ori grosimea normală (8000 Å faţă de normalul de 2000 Å). Procesul este împiedicat de tratamentul insulinic atât în diabetul experimental, cât şi la om.

Procesul de glicozilare al moleculelor de colagen sau din alte structuri proteice se regăseşte, de asemenea, în piele (explicând îngroşarea acesteia şi frecvenţa creşterii tulburărilor trofice cutanate), în gingii (explicând frecvenţa mare a paradontopatiei la diabetici), în muşchi şi tendoane (explicând performanţele fizice scăzute ale diabeticului dezechilibrat, precum şi frecvenţa mai mare a cheiro-artropatiei, cu scăderea mobilităţii articulare).

La nivelul inimii (unde există o reţea complexă de colagen care uneşte miocitele de capilare), alterarea colagenului poate explica *miocardopatia diabetică*, de natură dismetabolică şi poate microangiopatică.

Glicozilarea enzimatică a proteinelor conţinând acid sialic, scade încărcarea electro-negativă a acestora cu multiple consecinţe: la nivelul glomerulului renal, aceasta va diminua respingerea fiziologică faţă de albuminele plasmatice (încărcate şi ele negativ), crescând pierderea lor în urină. La nivelul vaselor sistemice, scăderea electronegativităţii endoteliului va duce la creşterea adezivităţii plachetare sau proteice (fibrinogen, alţi factori de coagulare), acestea putând fi primele secvenţe fiziopatologice ale modificărilor degenerative micro şi macrovasculare. La nivelul nervilor, cristalinului, sau altor organe, glicozilarea proteinelor poate participa la apariţia neuropatiei diabetice, a cataractei, a hepatopatiei dismetabolice etc.

Scanned with OKEN Scanner

15.5. Activarea căii poliol (107,117,161, 357, 396, 436, 448, 485, 486; LP: 70, 107, 219)

În mod obişnuit, aproape toată glucoza este metabolizată trecând prin etapele de Glucoză 6-P şi Fructoză 6-P, după care urmează etapele glicolizei anaerobe şi a oxidării în ciclul Krebs. Un mic procent din glucoză (circa 5%) ia cea de a doua cale denumită "calea poliol" (fig. 15.4) în care sunt produse cantităţi importante de sorbitol şi fructoză.

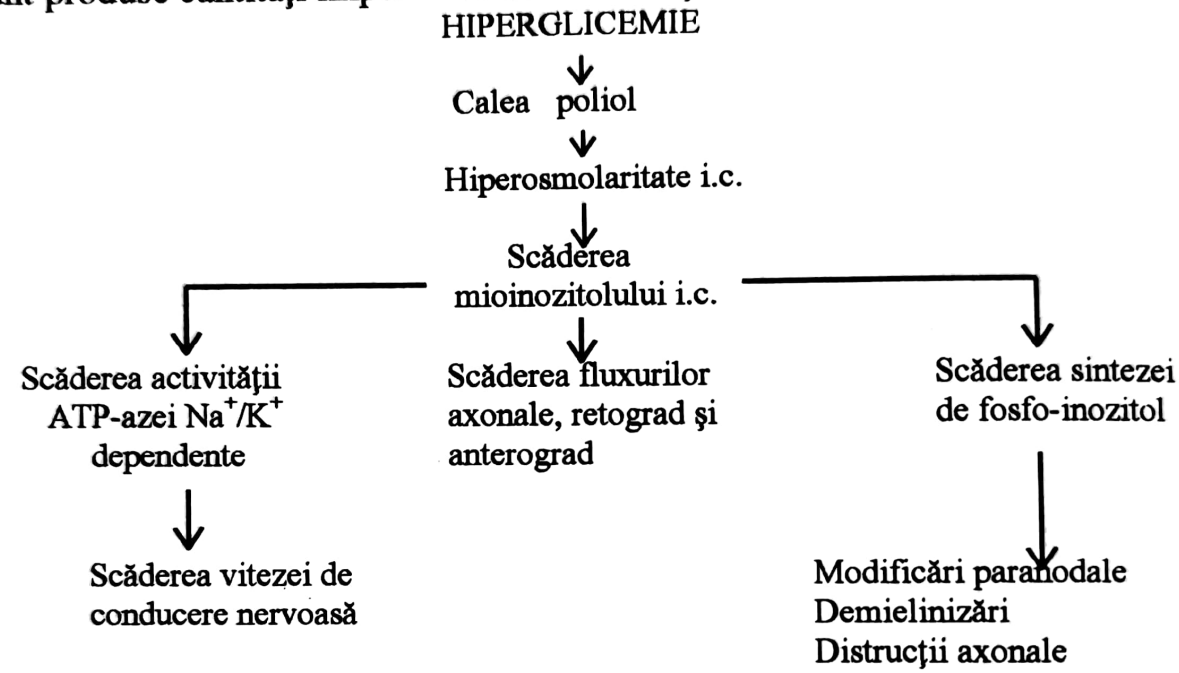


Fig. 15.4. *Efectele neuronale ale hiperactivităţii căii poliol*

Această a doua cale alternativă de metabolizare a glucozei este mediată enzimatic de *aldozo-reductază* şi *sorbitol-dehidrogenază*, acţionând în prezenţa sistemelor NADPH/NADH. Aceste enzime sunt prezente în celulele Schwann, celulele endoteliale, unele epitelii vasculare, cristalin, glomerul renal, epiteliul retinian şi insulele Langerhans. Producţia excesivă a sorbitolului şi fructozei, substanţe osmotic active, va avea drept consecinţă o acumulare de apă în structura respectivă, cu efecte negative asupra altor intermediari metabolici dintre care menţionăm: scăderea concentraţiei de mioinozitol (component structural important în multe ţesuturi), eliminarea defectuoasă a radicalilor oxizi datorită scăderii de glutation, vitamina C, vitamina E şi modificării potenţialului de oxidoreducere prin depleţie de NAD.

Mioinozitolul (compus structural înrudit cu glucoza) se găseşte în majoritatea celulelor animale şi vegetale. Datorită analogiei structurale cu glucoza, în celulele retiniene, renale şi nervoase, competiţia de transport i.c.

Scanned with OKEN Scanner

între cele două molecule duce la depleţia celulară de mioinozitol şi ulterior, la alterarea potenţialului de oxido-reducere şi scăderea activităţii proteinkinazei C. Prin aceasta, metabolismul diferitelor ţesuturi poate fi profund modificat.

(a) *La nivelul nervului* se înregistrează o alterare a fluxurilor nutritive atât anterograd (din corpul celulei nervoase către periferia nervului), cât şi retrograd (întoarcerea substanţelor neutilizate către corpul celular). Această tulburare explică fenomenul de "dying back" (distrugerea nervului începând de la periferie şi progresând către corpul celular). Modificarea fluxurilor metabolice celulare poate fi secundară hiperosmolarităţii din celulele Schwann, precum şi scăderii ATP-azei dependente de Na^+ şi K^+. Consecinţa fiziopatologică este scăderea vitezei de conducere nervoasă şi diminuarea sensibilităţii periferice a diferiţilor receptori (tactili, dureroşi, termici, nociceptivi, vibratori) specifici sesizării modificărilor termice, vibratorii, nociceptoare, iar din punct de vedere anatomic, instalarea unui proces de demielinizare din ce în ce mai pronunţat, ajungând în final la o adevărată "pustiire nervoasă periferică", asociată unor modificări structurale importante la nivelul nodurilor Ranvier. Procese asemănătoare pot fi evidenţiate şi în nervul optic, în ganglionii nervoşi paravertebrali sau în centrii nervoşi superiori.

(b) *La nivelul rinichiului* – aldozo-reductaza se întâlneşte în podocitele glomerulare, în tubii contorţi distali şi în ansa Henle. În diabetul indus la şobolani, printre modificările întâlnite se numără şi creşterea intermediarilor căii poliol, depleţia de mioinozitol şi scăderea activităţii ATP-azei Na^+ K^+. Ele preced instalarea proteinuriei, care poate fi prevenită prin administrare de Sorbinil (inhibitor al aldozoreductazei). Hiperglicemia ar stimula exprimarea aldozo-reductazei sub influenţa stresului osmotic, activând astfel calea poliol.

(c) *Retinopatia, cataracta şi cheratopatia diabetică* – pot fi explicate, într-o oarecare măsură, prin hiperactivitatea căii poliol în celulele murale ale retinei. Acumularea în cristalin a intermediarilor căii poliol se asociază altor tulburări precum: creşterea i.c. a Na^+ şi scăderea K^+, a glutationului redus şi a mioinozitolului. Modificările corneene de tip ulcerativ (keratopatie) au fost şi ele explicate prin acumularea intermediarilor căii poliol în endoteliul şi epiteliul cornean.

Teoria etiopatogenetică a complicaţiilor cronice diabetice implicând activitatea căii poliol are un suport experimental (la animal) destul de solid. Interceptarea acestei căi folosind inhibitorii de aldozo-reductază (Sorbinil, Alcovil, Tolrestat, Ponalrestat şi altele), previne acumularea intermediarilor

Scanned with OKEN Scanner

acestei căi poliol şi duce la retrocedarea unor tulburări specifice: ameliorarea vitezei de conducere nervoasă, scăderea microproteinuriei sau preveniea cataractei. La om, eficienţa acestei clase medicamentoase noi nu a fost suficient de convingătoare, în ciuda numărului mare de studii efectuate până în prezent şi a unor rezultate aparent încurajatoare.

15.6. Stresul oxidativ sau compuşii oxidanţi (83, 128, 326, 331, 385, 411, 451, 483; LP: 87, 219)

În cursul proceselor intermediare obişnuite apar o serie de compuşi oxidanţi extrem de reactivi, numiţi *radicalii oxizi* (oxigenul atomic, apa oxigenată, radicalul hidroxid). În milionimi de secundă, ei sunt neutralizaţi de către substanţele antioxidante naturale (tabelul 15.2). Unele dintre ele limitează producţia lor (substanţele antioxidante primare) în timp ce altele (substanţele antioxidante secundare) refac moleculele atacate de radicalii oxizi.

Tabelul 15.2. *Substanţele antioxidante ale oxigenului*

I. **Substanţele antioxidante primare**

1. Procese enzimatice

Superoxid dismutază: $H_2 + 2O_2 \rightarrow H_2O_2 + O_2$

Catalază: $4H_2O \rightarrow 2H_2O + O_2$

Selenium - glutation - peroxidază: $LOOH + 2GSH \rightarrow LOH + GSSG + H_2O$

Fosfolipid hidroxiperoxid glutation peroxidază

2. Procese neenzimatice

Antioxidanţi liposolubili: vitamina E (alfa-tocoferol), vitamina A (carotenoizi), quinonele etc.

Antioxidanţi hidrosolubili: vitamina C, glutationul, acidul uric

3. Proteinele plasmatice antioxidante: transferina, ceruloplasmina, haptoglobina, albumina etc.

II. **Sistemele antioxidante secundare**

1. Refacerea DNA-ului oxidat: NAD, vitamina B12, folat, endonucleaze, ligază
2. Refacerea lipidelor oxidate: fosfolipază
3. Refacerea proteinelor oxidate: enzimele proteolitice

Sistemul oxidativ a fost implicat atât în explicarea procesului de îmbătrânire, cât şi în explicarea (evident, parţială) a complicaţiilor cronice degenerative neuro-vasculare din diabetul zaharat. Ambele procese au multe elemente comune.

Scanned with OKEN Scanner

În condiţii de hiperglicemie are loc o activare a procesului de *autooxidare* a glucozei. Aceasta, ca orice hidroxialdehidă, poate suferi o enolizare, reducând oxigenul molecular, care, în prezenţa unui metal (Fe^{2+}, Cu^{2+}) duce la formarea de radicali liberi OH^- extrem de reactivi. Aceştia pot altera acizii nucleici, precum şi numeroase molecule lipidice sau proteice.

Peroxidarea lipidelor (în special a LDL) pare a juca un rol important în inducerea leziunilor macrovasculare întâlnite atât în diabetul zaharat, cât şi în boala aterosclerotică. La pacienţii diabetici, procesul de oxidare lipidică interesează atât lipidele circulante, cât şi cele prezente în membranele celulare sau în teaca de mielină.

Nu se ştie în ce măsură hiperglicemia şi autooxidarea exagerată a glucozei sau, dimpotrivă, scăderea capacităţii antioxidante înregistrată la diabetici (concentraţii tisulare scăzute de vitamina A, E şi C datorate unui aport nutritiv dezechilibrat), sunt responsabile de exagerarea proceselor oxidative (fig. 15.5).

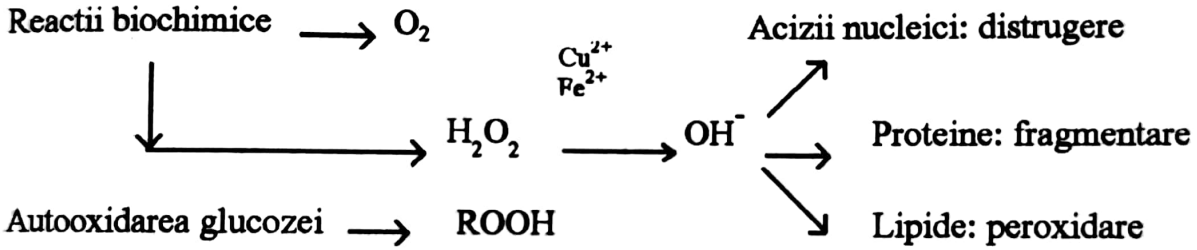


Fig. 15.5. *Modificările patologice induse de substanţele oxidante*

În ultimii ani, s-a înregistrat un interes crescând faţă de rolul potenţial protector antiaterosclerotic al vitaminelor antioxidante E, A şi C, atât la diabetici, cât şi la nediabetici. Deşi studiile efectuate nu permit concluzii certe, corectarea unor deficienţe în aportul vitaminic sau al altor compuşi antioxidanti (glutation, antociani, carotenoizi), trebuie avută în vedere, preferând totdeauna o abordare nutriţională şi nu farmacologică a corectării deficitelor existente. În acest sens, unele produse fitoterapice (Neuromion, Retinomion) se caracterizează prin bogăţia lor în mioinozitol, substanţe antioxidante (antociani, flavonoizi), trofice vasculare, minerale şi oligoelemente prezente în cantităţi mari în măceş, coacăz, afin, cătină, agrişe şi alte produse naturale.

15.7. Modificări hemoreologice şi hemostatice (315,400; LP:45, 129, 219)

Complexitatea proprietăţilor reologice ale sângelui, marea diversitate a condiţiilor de scurgere intravasculară, legată în special, de

Scanned with OKEN Scanner

În condiţii de hiperglicemie are loc o activare a procesului de *autooxidare* a glucozei. Aceasta, ca orice hidroxialdehidă, poate suferi o enolizare, reducând oxigenul molecular, care, în prezenţa unui metal (Fe^{2+}, Cu^{2+}) duce la formarea de radicali liberi OH^- extrem de reactivi. Aceştia pot altera acizii nucleici, precum şi numeroase molecule lipidice sau proteice.

Peroxidarea lipidelor (în special a LDL) pare a juca un rol important în inducerea leziunilor macrovasculare întâlnite atât în diabetul zaharat, cât şi în boala aterosclerotică. La pacienţii diabetici, procesul de oxidare lipidică interesează atât lipidele circulante, cât şi cele prezente în membranele celulare sau în teaca de mielină.

Nu se ştie în ce măsură hiperglicemia şi autooxidarea exagerată a glucozei sau, dimpotrivă, scăderea capacităţii antioxidante înregistrată la diabetici (concentraţii tisulare scăzute de vitamina A, E şi C datorate unui aport nutritiv dezechilibrat), sunt responsabile de exagerarea proceselor oxidative (fig. 15.5).

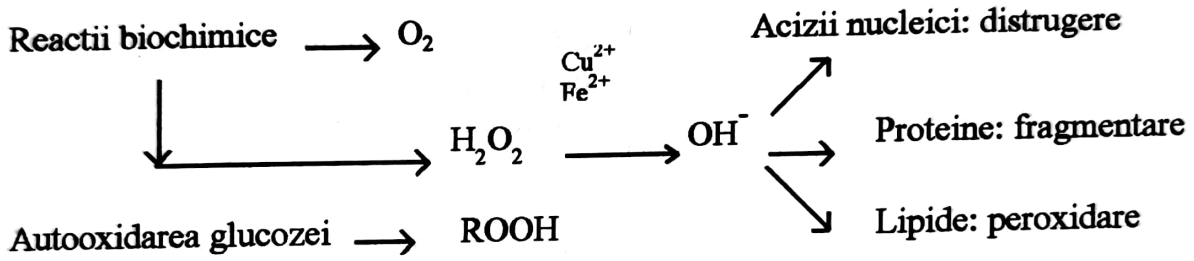


Fig. 15.5. *Modificările patologice induse de substanţele oxidante*

În ultimii ani, s-a înregistrat un interes crescând faţă de rolul potenţial protector antiaterosclerotic al vitaminelor antioxidante E, A şi C, atât la diabetici, cât şi la nediabetici. Deşi studiile efectuate nu permit concluzii certe, corectarea unor deficienţe în aportul vitaminic sau al altor compuşi antioxidanti (glutation, antociani, carotenoizi), trebuie avută în vedere, preferând totdeauna o abordare nutriţională şi nu farmacologică a corectării deficitelor existente. În acest sens, unele produse fitoterapice (Neuromion, Retinomion) se caracterizează prin bogăţia lor în mioinozitol, substanţe antioxidante (antociani, flavonoizi), trofice vasculare, minerale şi oligoelemente prezente în cantităţi mari în măceş, coacăz, afin, cătină, agrişe şi alte produse naturale.

15.7. Modificări hemoreologice şi hemostatice (315,400; LP:45, 129, 219)

Complexitatea proprietăţilor reologice ale sângelui, marea diversitate a condiţiilor de scurgere intravasculară, legată în special, de

Scanned with OKEN Scanner

variaţiile debitelor locale şi de geometria patului vascular, face dificilă dar interesantă, analiza alterărilor macrovasculare sau microvasculare, apărute în diferite regiuni (vase mari: cerebrale, coronariene sau ale membrelor inferioare; vasele mici retiniene, renale, cutanate sau musculare).

Vâscozitatea sângelui este determinată de vâscozitatea plasmei, de hematocrit, de deformabilitatea eritrocitelor şi de capacitatea lor de a forma rulouri. La pacienţii diabetici, eritrocitele sunt mai rigide (mai puţin "deformabile"), datorită modificărilor membranei celulare, legate la rândul lor de glicozilarea proteinelor, inclusiv a hemoglobinei.

În apariţia complicaţiilor **macrovasculare** un rol important este jucat de modificarea unor factori de hemostază (tabelul 15.3).

Tabelul 15.3. *Modificări ale factorilor de hemostază întâlniţi la pacienţii diabetici*

Factorii procoagulanţi	**Factorii antitrombotici**
- hiperreactivitate plachetară	- scăderea heparansulfatului
- sinteză crescută de tromboxan plachetar	- scăderea prostaciclinei
- fibrinogen crescut *	- creşterea proteinei C
- factor Von Wilebrandt crescut **	- creşterea trombomodulinei
- factorii VII, VIII şi X crescuţi	**Scăderea fibrinolizei**

* sursă de fibrină pentru formarea trombusului vascular sub acţiunea trombinei
** joacă rol în hemostaza primară

Funcţia trombocitelor este modificată în sensul creşterii agregării lor, ca răspuns la unii agonişti (colagen, ADP). Liza plachetară precoce duce la eliberarea de tromboxan şi de β-tromboglobina, ambele crescute la diabeticii aflaţi în dezechilibru metabolic. De aici interesul tratamentului antiagregant plachetar cu aspirină (în doze de 100-200 mg/zi, timp îndelungat) sau dipiridamol.

15.8. Modificări lipidice la diabetici (19, 256, 275, 365, 379, 399, 426, 462; LP: 44, 48, 51, 54, 62, 70, 87,118, 164, 218, 219)

Dislipidemiile (hiperlipoproteinemiile) nu sunt caracteristice DZ. La aceşti pacienţi, însă, ele prezintă două particularităţi importante:

- faţă de frecvenţa de circa 20% înregistrată în populaţia nediabetică, un tip clasic de dislipemie este întâlnit în diabetul zaharat dezechilibrat la 50-65% din cazuri, iar în cel echilibrat în circa 25% din cazuri. Studii recente, însă, au constat că la pacienţii diabetici, chiar atunci când valorile lipidelor plasmatice (lipide totale, trigliceride, colesterol) sunt în

Scanned with OKEN Scanner

limite normale, totdeauna pot fi puse în evidenţă modificări lipoproteice calitative importante, fapt care ar putea explica frecvenţa deosebit de mare a leziunilor angiopatice înregistrată la aceşti pacienţi;

- spre deosebire de tipurile de dislipemie întâlnite în populaţia generală, în care hipercolesterolemia ocupă o poziţie centrală, în dislipemiile întâlnite la diabetici, principala tulburare se înregistrează în metabolismul trigliceridelor. Aceste modificări sunt direct proporţionale cu gradul dezechilibrului metabolic, astfel încât nu poate fi considerat bine echilibrat un diabetic ce prezintă evidente modificări lipoproteice.

Principalele tulburări lipidice întâlnite în cele două tipuri de diabet (insulino-dependent şi insulino-independent) sunt redate în tabelul 15.4.

Tabelul 15.4. *Tulburările lipidice întâlnite în tipul 1 şi tipul 2 de diabet*

Diabetul de tip 1	Diabetul de tip 2
• catabolism alterat al VLDL[1] • sinteza crescută de VLDL • catabolism scăzut al chilomicronilor • anomalii în structura LDL[2] • anomalii în catabolismul LDL • anomalii în compoziţia HDL[3]	• creşterea sintezei hepatice de VLDL • scăderea catabolismului VLDL • anomalii calitative ale VLDL • anomalii ale apoproteinelor din VLDL • scăderea HDL

[1] VLDL- very low density lipoproteins;
[2] LDL-low density lipoproteins;
[3] HDL-high density lipoprotein

Pentru ca o dislipidemie să fie etichetată ca "diabetică", ea trebuie să fie controlabilă prin echilibrarea corespunzătoare a bolii (insulinoterapie sau tratament oral şi dietă).

Cea mai tipică formă de *dislipidemie diabetică* se întâlneşte fie în tipul 1, fie în tipul 2 de diabet, într-o perioadă de decompensare metabolică majoră. Întrucât serul diabeticului devine lactescent, ea se mai numeşte şi "lipemia diabetică". Lactescenţa serului este dată de hipertrigliceridemia majoră, care poate depăşi valori de 10 g/l (normal, sub 0,15 g/l sau 150 mg/dl). Hipertrigliceridemia diabetică poate aparţine unuia din următoarele două fenotipuri: fenotipul I, în care trigliceridele se găsesc exclusiv în chilomicroni şi fenotipul V, în chilomicroni şi VLDL.

Aceşti pacienţi prezintă deseori lipemie retiniană, xantoame cutanate eruptive, hepatosplenomegalie şi dureri abdominale mergând până la sindromul pancreatitei acute. Trebuie menţionat totuşi că o hiperlipemie marcată poate induce o pancreatită acută, după cum, în cursul unei pancreatite acute, se întâlneşte constant o hiperlipemie importantă.

Scanned with OKEN Scanner

Lipemia diabetică apare datorită deficitului de lipoproteinlipază, dependent direct de carenţa insulinică. Deşi impresionantă ca mod de manifestare, ea poate să dispară complet în 10-15 zile de la instituirea tratamentului insulinic. Întrucât această tulburare apare numai la unii pacienţi diabetici, existenţa unei predispoziţii genetice este certă, dar încă nedefinită ca localizare în codul genetic.

Hipertrigliceridemia endogenă (fenotipul IV) se întâlneşte mult mai frecvent decât forma descrisă anterior, putând apare în ambele tipuri de diabet, în special în perioadele de dezechilibru metabolic. Valorile trigliceridelor plasmatice sunt moderat crescute (de regulă sub 900 mg/dl), dar suficient pentru a induce opalescenţa sau chiar lactescenţa serului. Unele dintre aceste hipertrigliceridemii sunt dependente de alcool, iar altele dependente de glucide. Un factor genetic este implicat în cazurile în care, în ciuda controlului glicemic, valorile trigliceridelor nu se normalizează complet.

Hipertrigliceridemia mixtă (fenotipul IIb) se caracterizează printr-o creştere a colesterolului, datorată excesului de LDL şi o hipertrigliceridemie, datorată excesului de VLDL. Apare atât în tipul 1, cât şi în tipul 2 de diabet. În afara dezechilibrului glicemic, factorul alimentar joacă un rol important, explicând frecventa asociere cu excesul ponderal. În majoritatea cazurilor, echilibrul glicemic antrenează şi normalizarea tulburărilor apărute în producţia sau eliminarea VLDL şi LDL. Există unele cazuri din această categorie în care tulburarea lipidică precede cu mai mulţi ani instalarea diabetului zaharat clinic manifest. Ele sunt detectate, de regulă, datorită opalescenţei sau lactescenţei serului, semnalizat de personalul de laborator, dar de multe ori neluat în seamă de medic.

Hipercolesterolemia (fenotipul IIa) apare la diabetici la fel de frecvent ca la nediabetici, fiind în fapt o tulburare genetică a apoproteinelor, care reprezintă suportul LDL şi HDL. Nu se cunoaşte mcanismul precis al acestei tulburări în diabetul zaharat, întrucât numai o parte dintre cazurile de hipercolesterolemie răspund la tratamentul antidiabetic. În circa 2/3 din cazuri, tulburarea persistă chiar după o echilibrare metabolică bună a diabetului.

Dis-beta-lipoproteinemia familială (fenotipul III) este o tulburare mixtă a metabolismului triglicerielor şi colesterolului, care se evidenţiază pe electroforeza lipoproteinelor printr-o bandă largă cuprinzând prebeta şi beta-lipoproteinele. Ea se datorează unei anomalii în structura apoproteinei E, un polipeptid conţinând 299 aminoacizi, a cărui sinteza hepatică este

Scanned with OKEN Scanner

codificată pe o genă situată pe cromozomul 19.

Conduita care trebuie adoptată în faţa unei dislipemii asociată diabetului este redată în figura 15.6.

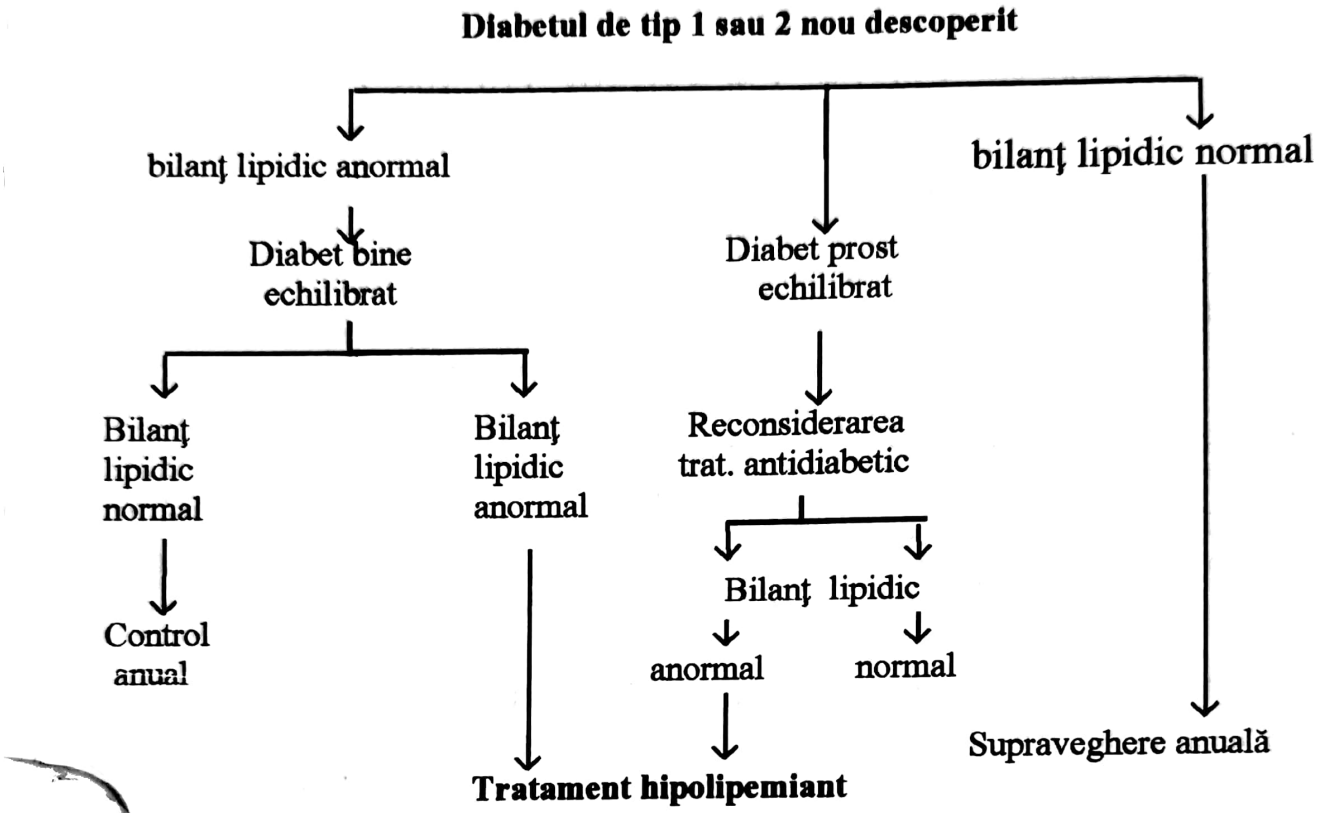


Fig.15.6. *Algoritmul supravegherii bilanţului lipidic şi a tratamentului indicat la pacienţii diabetici*

Tratamentul medicamentos hipolipemiant trebuie adaptat fiecărui caz în parte, recurgând la următoarele preparate:

- fibraţii din a doua generaţie: Gemfibrozil, Fenofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat cresc activitatea lipoproteinlipazei, inhibă coenzima A, reductaza HMG (implicată în sinteza colesterolului), cresc activitatea triglicerid-lipazei hepatice şi inhibă lipoliza periferică;
- inhibitorii coenzimei-A-reductazei HMG reprezintă o nouă clasă de hipolipemiante, cu eficienţă sporită şi toleranţă relativ bună. Ei inhibă producţia endogenă de colesterol şi stimulează sinteza receptorilor LDL (implicaţi în metabolizarea corespunzătoare a colesterolului);
- colestiramina (Questran) este o rezină neabsorbită în tubul digestiv, care realizează un schimb între clorurile sale şi sărurile biliare. Scade valorile plasmatice ale LDL şi colesterolului din această fracţiune. Toleranţa digestivă este variabilă, de unde şi limitele aplicării sale;
- acidul nicotinic scade atât trigliceridele, cât şi colesterolul plasmatic, dar

Scanned with OKEN Scanner

poate afecta toleranţa la glucide, motiv pentru care este mai puţin indicat la diabetici.

15.9. Clasificarea complicaţiilor diabetului zaharat (340, 413, 484, 485, 486; LP: 150, 152, 154, 157, 161, 170, 180, 219)

Încercările de clasificare a complicaţiilor cronice diabetice s-au lovit de imposibilitatea includerii tuturor formelor clinice într-o categorie bine definită. Multă vreme s-a adoptat o clasificare a complicaţiilor în raport cu ţesuturile sau organele predominant afectate. Astfel, *angiopatia diabetică* a inclus, în funcţie de mărimea vasului afectat, cele două forme majore: *macroangiopatia* şi *microangiopatia*, fiecare fiind subdivizată în funcţie de localizarea leziunii (nefropatia diabetică, retinopatia diabetică, arteriopatia periferică, etc.). La rândul ei, *neuropatia diabetică* a fost împărţită în somatică (motorie şi senzitivă) şi vegetativă (simpatică sau parasimpatică). *Gangrena diabetică* a fost inclusă, după preferinţă, fie printre complicaţiile vasculare, fie printre cele nervoase.

Alte complicaţii, precum cele cutanate, osteo-articulare, hepatice sau de altă natură, au fost fie omise, fie menţionate ca "tulburări înrudite" cu complicaţia principală prezentă. Tulburările genito-urinare, de exemplu, au fost prezentate uneori odată cu complicaţiile renale, alteori în cadrul neuropatiei vegetative.

În viitor, odată cu descifrarea mecanismelor moleculare care stau la baza alterărilor celulare sau tisulare, anticipăm posibilitatea adoptării unor criterii patogenetice mai precise. Utilitatea acesteia va fi totuşi limitată, întrucât, de regulă, tulburările prezente sunt multiple, afectând în mod variabil mai multe ţesuturi sau organe.

Capitolele ce urmează au fost concepute după caracterul descriptiv al complicaţiilor, cu valoare didactică şi nu patogenetică.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **16**

NEFROPATIA DIABETICĂ (NFD)

16.1. Dimensiunea problemei - terminologie (47, 91, 248, 281, 299, 312; LP: 75, 82, 89, 90, 219)

Insuficienţa renală cronică (IRC) este principala cauză de deces în tipul 1 de diabet, dar şi în tipul 2 cu debut la vârste relativ tinere (35-40 ani). În SUA, jumătate din IRC (şi din pacienţii supuşi dializei extrarenale cronice) sunt datorate diabetului. În Europa, procentele variază între 25 şi 40% din cazuri.

Cu trei decenii în urmă, în cadrul nefropatiei diabetice era descris, în primul rând, aşa-zisul "sindrom Kimmelstiel-Wilson", care în forma sa clasică (triada: edeme, proteinurie, hipertensiune arterială) caracterizează numai o minoritate din nefropatiile diabetice. În perioada în care durata de supravieţuire a diabeticilor era mică (sub 20 ani), o mare parte dintre pacienţii prezentând acest "sindrom nefrotic diabetic" mureau datorită altor complicaţii, înainte de a ajunge în stadiul de IRC.

Ca terminologie se foloseşte încă frecvent *glomeruloscleroza diabetică*, termen sugerat de principalul proces histologic descris de Kimmelstiel (scleroza glomerulară, de obicei nodulară), care, totuşi, se întâlneşte mai rar decât se considera odinioară. În prezent, termenul adoptat de majoritatea autorilor este cel de *nefropatie diabetică*.

Interesarea renală a diabetului ar trebui să cuprindă şi *pielonefrita cronică* (cu frecvenţă dublă la diabetici faţă de nediabetici), dar care nu prezintă nici o caracteristică anatomo-funcţională. În fapt, acestea sunt pielonefrite clasice, care apar mai frecvent la diabetici datorită neuropatiei vegetative (hipotonia căilor urinare) şi a scăderii capacităţii de apărare antiinfecţioase a acestor pacienţi.

NFD face parte din microangiopatia diabetică, înrudindu-se ca mecanism patogenic cu retinopatia diabetică. Ambele reprezintă principalele complicaţii cronice diabetice, alături de neuropatia diabetică.

Scanned with OKEN Scanner

16.2. Diagnosticul NFD (91, 113, 160, 281, 299, 383, 413, 449, 468; LP: 75, 82, 89, 90, 219)

Conceptul actual al NFD diferă fundamental faţă de cel existent cu 20-30 ani în urmă, când erau descrise numai stadiile tardive ale unui proces care, timp de 10-15 ani, evolua "subclinic". Tehnicile de investigare modernă au permis identificarea mai multor stadii subclinice, cu mare predictibilitate pentru evoluţia ulterioară către IRC.

Diagnosticul stadiilor precoce ale NFD presupune investigarea următorilor parametri funcţionali:

- *filtratul glomerular*, raportat la suprafaţa corporală (1,73 m^2), determinat cu EDTA-Cr^{51} sau Iothalamat I^{125}; ambele dau valori identice cu *clearance*-ul la insulină (normal 110±5 ml/min/1,73 m^2). Din păcate acest parametru important mai este încă determinat prin *clearance*-ul la creatinina endogenă (metoda de 2 ore), sensibil la numeroase şi posibile erori de tehnică. Valori mai apropiate de realitate pot fi obţinute prin determinarea *clearance*-ului la creatinina endogenă, folosind urina din 24 ore. Această tehnică supraevaluează filtratul glomerular cu circa 10 ml/min (în special, când valorile scad sub 70 ml/min);
- *determinarea albuminei urinare* este, poate, un parametru chiar mai important decât filtratul glomerular, corelându-se cu toate complicaţiile diabetice cronice. Valorile cele mai exacte pot fi obţinute prin tehnica ELISA, prin determinarea radio-imunologică (RIA) sau prin imunoturbidimetrie. Toate acestea sunt costisitoare, astfel încât, la noi (dar şi în multe centre europene) se utilizează exclusiv tehnica imunodifuziei radiale de tip Mancini. Efectuată corect, valorile sunt apropiate de metoda RIA. După numeroasele discuţii legate de variaţia eliminării urinare de albumină în funcţie de perioada din nictemer (mai mare ziua decât noaptea) de efort, de ortostatismul prelungit, s-au convenit următoarele valori normale ale eliminării albuminei urinare: sub 30 µg/min, ceea ce corespunde cu circa 30 mg/24 h.

Microalbuminuria se defineşte prin valori cuprinse între 30-200µg/min sau între 30-300 mg/24 h.

Macroalbuminuria se defineşte prin valori ce depăşesc 200 µg/min şi 300 mg/24 h, dar sub 500 mg/24 h.

Proteinuria clinică este considerată cea care depăşeşte 500 mg/24 h, ea putând fi pusă în evidenţă prin tehnicile clasice de determinare a proteinelor urinare.

Scanned with OKEN Scanner

O metodă simplă, care poate face distincţia între normoalbuminurie şi microalbuminurie, este testul semicantitativ Micral (de tip bandeletă). Este uşor de efectuat, dar costul lui este încă destul de mare.

În NFD incipientă, microalbuminuria poate fi *intermitentă*, motiv pentru care infirmarea sau confirmarea prezenţei sale trebuie făcută pe cel puţin două valori pozitive din 3 determinări efectuate la un interval de o lună. Trebuie eliminate în prealabil cauzele care pot da rezultate fals pozitive: infecţiile urinare, secreţia vaginală abundentă sau perioadele de dezechilibru metabolic marcat.

Pentru cazurile dubioase, determinarea eliminării urinare de albumină poate fi făcută în cursul unui *test la efort* (75 Watti/10 min, sau chiar mai mic, dacă ritmul cardiac creşte peste 55% din valoarea bazală), care permite depistarea stadiilor precoce în care albuminuria este intermitentă. Testul este pozitiv la cei care ulterior vor evolua către microalbuminurie persistentă. La aceştia eliminarea albuminei urinare în cursul efortului creşte peste 30 μg/ min., de regulă dublând valorile determinate în urina recoltată înainte de efort.

16.3. Stadiile NFD (11, 160, 281, 289, 306, 373, 383, 449, 450, 468, 469; LP: 75, 82, 89, 90, 219)

În linii mari, microalbuminuria apare după circa 5-7 ani de la debutul bolii, ajunge în stadiul de macroalbuminurie după alţi 5-10 ani şi apoi în stadiul de IRC, după alţi 5-10 ani. Cu cât dezechilibrul metabolic este mai mare, cu atât evoluţia acestor etape este mai rapidă, IRC survenind după numai 20-25 ani de evoluţie. Interesul pentru depistarea afectării renale în stadiile ei precoce rezultă din constatarea că în această etapă, prin măsuri specifice, tulburările pot fi reversibile sau, în cel mai rău caz, atenuate ca viteză de evoluţie. În general, filtratul glomerular scade cu circa 1 ml/min/lună. Mega-studiul DCCT, efectuat în SUA, a confirmat în mod convingător concluziile deja publicate ale cercetărilor europene care au demonstrat că un control metabolic bun poate preveni instalarea NFD, ca şi a altor complicaţii cronice diabetice. Acest studiu se corelează cu datele provenite din Danemarca, demonstrând o scădere, în ultimele două decade, a IRC datorată diabetului, de la 32% la 8%.

Scanned with OKEN Scanner

Mogensen a propus în 1988 (*Med.Clin.North.Amer.*, 72:1465-1492) o stadializare a NFD, adoptată datorită accentului pe care îl pune pe fazele precoce şi reversibile ale interesării renale (tabelul 16.1).

Tabelul 16.1. *Stadiile în dezvoltarea modificărilor şi leziunilor renale în tipul 1 de diabet (după Mogensen)*

Stadiul	Cronologie	Principalele modificări structurale	Filtratrul glomerular (GFR)	Eliminarea urinară de albumină (EUA)	Presiune arterială	Stopare ori reversibilitate prin tratametul H.T.A.*
1. *Hipertrofie/ hiperfuncţie renală acută*	Prezente la debut şi reversibile prin controlul metabolic	Diametrul renal crescut. Diametrul glomerular crescut a biopsie MB îngroşată după 2 ani	Crescut cu 20-50%	Poate fi crescută dar este reversibilă	Normală	Fără hipertensiune Reversibilitatea tulb. microcircul. ?
2. *Normo-albuminurie (< 20µg/min.)*	Aproape toţi pacienţii normoalbuminurici în primii 5 ani		Crescut cu 20-50%	Normală prin definiţie (15-20 µg/min poate fi anormală)	Normală (PA ca în populaţia generală). Creşte cu 1 mm Hg/an	Fracţia de filtrare şi EUA pot fi scăzute
3. *Nefropatie diabetică incipientă*	După 6-15 ani (în 35% din pacienţi)	Accentuarea îngroşării MB prin expansiune mezangială, mai ales a matricei	Valori supranormale care scad prin apariţia proteinuriei	20-200-µg/min/ an (creşte cu 20% pe an) de origine glomerulară	Creştere incipientă cu 3 mm Hg/an (fără tratament)	Micro-albuminuria scăzută. Prevenirea posibilă a scăderii GFR
4.*Proteinurie, nefropatie clinică*	După 15-25 ani (în 35% din cazuri)	Modificări marcate	Scădere cu 10 ml/min/ an cu proteinurie mare	Proteinurie clinică progresivă, glomerulară	PA crescută, creşte cu 5 mm Hg/an (fără tratament)	Reducerea progresiei (la TA de 135/85 mm Hg)
5. *Insuficienţă renală terminală*	Rezultantă finală după 25-30 ani	Obliterare glomerulară	< 10 ml/min	Ades scădere prin obliterare glomerulară	Crescută (în absenţa tratamentului)	Nu

Prescurtări: MB - membrană bazală; EUA - eliminare urinară de albumină; GFR - rata filtrării glomerulare; *- Preferabil, inhibitorii enzimei de conversiune + diuretice

Stadiul I este caracterizat prin *hiperfuncţie renală* (filtrat glomerular > 150 ml/min/73 m^2, hipertrofie renală - volum renal crescut, vizibil uneori ecografic) consecinţă a creşterii presiunii intraglomerulare şi a suprafeţei de filtrare. Cercetările noastre au fost printre primele care au demonstrat existenţa unor tulburări în funcţia renală chiar de la debutul bolii. În acest stadiu, eliminarea albuminei urinare este, de regulă, normală. Ea poate totuşi creşte în anumite condiţii (test la efort, aport proteic crescut). Tulburările din acest stadiu sunt, de regulă, reversibile. Dacă ele se înregistrează de la debutul bolii, aceasta indică prezenţa unei predispoziţii genetice pentru această complicaţie. Interesul nostru constant pentru acest stadiu, rezultă din convingerea că reversibilitatea totală a tulburărilor este posibilă numai în acest stadiu. Mai mult, dacă dorim să scădem costurile îngrijirii diabetului, una din principalele măsuri trebuie să fie aceea a

Scanned with OKEN Scanner

detectării primelor tulburări în această fază preclinică. Pentru aceasta, însă, comitetele de etică medicală vor trebui să adopte măsurile de redistribuire a costurilor diabetului de la capitolul insuficienţă renală la cel al controlului metabolic corespunzător.

Stadiul II, de asemenea "silenţios", este caracterizat prin îngroşarea membranei bazale a capilarelor glomerulare şi expansiune mezangială (absente în stadiul I). Hiperfiltrarea şi hipertrofia glomerulilor pot fi observate, dar nu sunt obligatorii pentru diagnostic. Prezenţa leziunilor specifice acestui stadiu nu poate fi evidenţiată decât prin puncţie biopsie renală (a cărei indicaţie este discutabilă). În acest stadiu, eliminarea urinară de albumină este şi ea normală în condiţii bazale, dar poate creşte în unele circumstanţe (efort, diete hiperproteice, perioade de dezechilibru metabolic). Stadiul are potenţial de reversibilitate, fie spontan, dar mai ales prin adoptarea unor măsuri terapeutice.

Stadiul III sau "nefropatia diabetică incipientă" - se caracterizează prin valori anormale ale eliminării de albumină urinară, între 30 şi 200 μg/min, asociate de cele mai multe ori cu un filtrat glomerular crescut (peste 140 ml/min). Tensiunea arterială este uneori crescută, cu valori moderate (sub 160/100 mmHg), dar relativ constante. Din punct de vedere anatomic, îngroşarea membranei bazale şi expansiunea mezangială sunt mai importante. Apar primele obstrucţii glomerulare însoţite (şi agravate) de o presiune intraglomerulară crescută;

Stadiul IV sau "nefropatia diabetică patentă" - este subîmpărţit în trei substadii: precoce, intermediar şi avansat. Stadiul precoce se caracterizează printr-o albuminurie > 200 μg/min (> 500 mg/24 h) cu o tendinţă de creştere continuă. În stadiul precoce, filtratul glomerular mai poate fi crescut (peste 130 ml/min), dar scade progresiv sub 100 ml/min (stadiul intermediar) sau sub 70 ml/min (stadiul avansat). De menţionat că după intrarea în etapa intermediară a NFD patente, declinul filtratului glomerular se face cu circa 1 ml/min/lună, adică cu circa 12 ml/min/an. Tensiunea este aproape constant crescută, în absenţa tratamentului hipotensor accentuându-se, în medie, cu 7 mmHg/an. Stadiile IV, intermediar şi avansat, sunt marcate de apariţia IRC, retenţia azotată iniţial fiind "fixă" (sub 100 mg/dl), apoi progresivă. Retenţia hidrosalină (edemele) poate sau nu să fie prezentă.

Stadiul V de "insuficienţă renală în stadiul final" (uremic) - se caracterizează prin scădere extremă a filtratului glomerular (sub 10 ml/min/1,73 m^2). Tensiunea arterială este constant crescută. Obstrucţia glomerulară este aproape totală. Eliminarea urinară de albumină poate scădea (datorită distrucţiei nefronice). Eliminarea de uree urinară scade sub 10 g/24 h. Durata evoluţiei acestui stadiu este de ordinul lunilor.

Scanned with OKEN Scanner

Instalarea "stadiului uremic" poate avea loc total asimptomatic, putând fi o constatare surprinzătoare la un examen efectuat întâmplător. Mai des însă, atrage atenţia astenia, scăderea apetitului, paloarea şi uneori retenţia hidrică. Valorile tensionale cresc şi se manifestă prin ameţeli, cefalee, acufene. La pacienţii vârstnici apar destul de precoce semne de insuficienţă cardiacă. Sughiţul (după cum spunea Paulescu "semnul premonitor al insuficienţei renale"), greţurile şi vărsăturile reprezintă simptome ale retenţiei azotate, şi consitutie un important factor de agravare a insuficienţei renale. Diureza care poate fi iniţial bună, scade progresiv. Urinile sunt colorate, tulburi, cu depozit gros. Mirosul caracteristic al ureei te avertizează de prezenţa unei retenţii azotate mari. Acidoza metabolică fixă şi greu de corectat se asociază cu hiperpotasemia. Pe acest fond apar sau se agravează o serie de complicaţii caracteristice diabetului: neuropatia, dislipidemia, hiperuricemia, demineralizarea osoasă, hipertensiunea. Gastropareza şi vezica neurogenă introduc elemente de mare dificultate în îngrijirea acestor pacienţi.

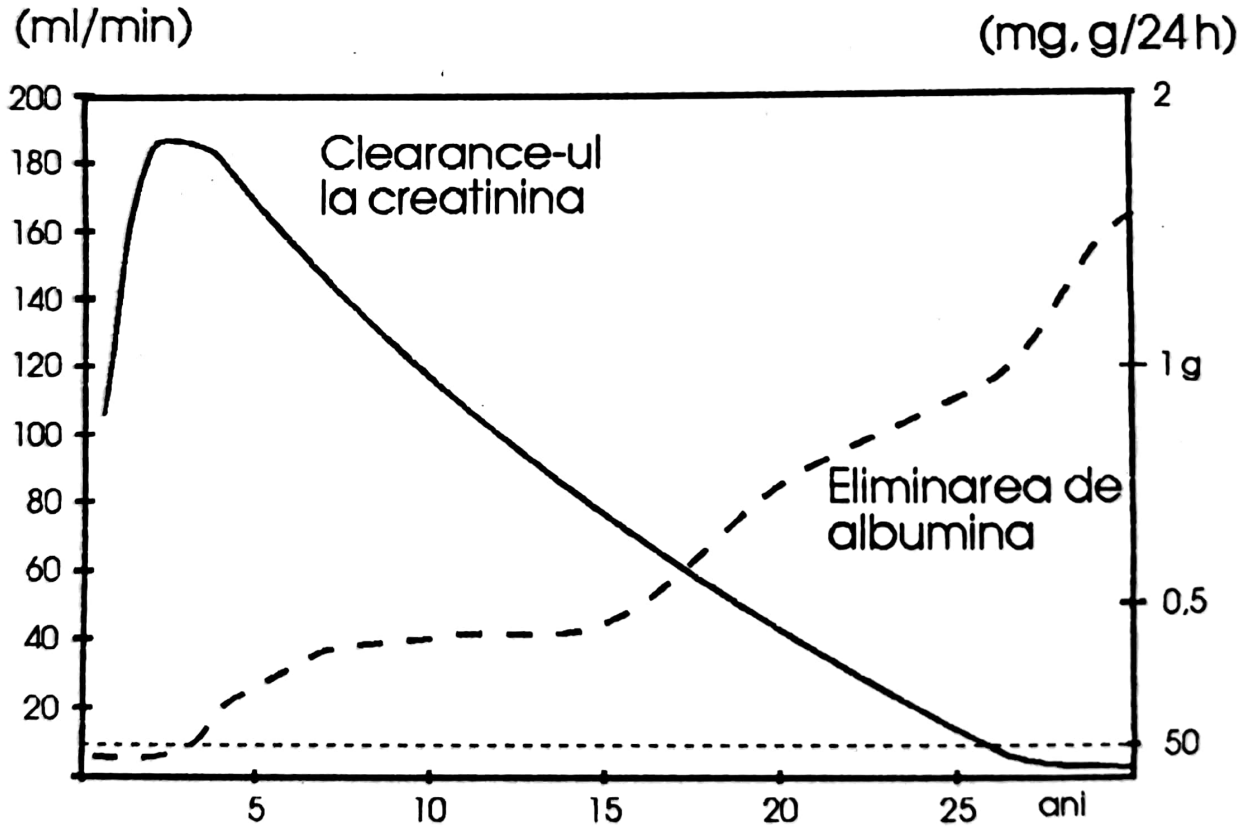


Fig. 16.1. *Evoluţia filtratului glomerular şi a eliminării urinare de albumină.*

Istoria naturală a nefropatiei diabetice, aşa cum rezultă din evoluţia filtratului glomerular şi a eliminării urinare de albumină, este redată în fig. 16.1. La pacienţii cu control metabolic precar durata de evoluţie, până

Scanned with OKEN Scanner

în etapa finală, este mai scurtă (sub 25 ani), în timp ce la pacienţii aflaţi în control metabolic corespunzător. durata de evoluţie este substanţial mai lungă (depăşind uneori 35 ani).

16.4. Patogenie şi anatomopatologie (24, 47, 48, 53, 78, 105, 113, 172, 196, 208, 289, 319, 350, 373, 431; LP: 75, 82, 89, 90, 213, 219)

Dacă se examinează rinichii unui diabetic tânăr, mort în comă inaugurală, se poate constanta mărirea lor de volum, cu decapsulare uşoară. Microscopic, în afara dilatărilor vasculare, nu se constată alte leziuni. Grosimea membranei bazale este normală, iar expansiunea mezangială lipseşte. Dimpotrivă, dacă se examinează rinichii unui diabetic având o durată a bolii mai mare de 15-20 ani, invariabil rinichii sunt mai mici ca volum, au o consistenţă crescută şi se decapsulează greu.

Cei care au urmărit evoluţia leziunilor anatomice ale NFD prin puncţii-biopsie repetate au putut descrie următoarele leziuni renale:

- îngroşarea (de 2-5 ori faţă de mărimea normală) a membranei bazale a capilarelor glomerulare, datorită unor depuneri de glicoproteine, PAS-pozitive, asociată cu o marcată expansiune a mezangiului. Acesta din urmă, pare a se corela mai bine cu gradul deteriorării funcţiei renale (albuminurie, scăderea filtratului glomerular, HTA). Expansiunea mezangială şi creşterea presiunii intracapilare au fost invocate în explicarea hiperfuncţiei şi hipertrofiei renale. La diabetici, microalbuminuria este de tip glomerular, întrucât determinarea β-2-macroglobulinei urinare (indicator al afectării tubulare distale) este aproape invariabil normală.

O primă explicaţie a eliminării crescute a albuminei urinare este legată de alterarea "sitei electrice" a glomerulului renal. În mod normal, încărcătura electrică a suprafeţei capilarului glomerular este negativă (anionică), datorită prezenţei acidului sialic şi a proteoglicanilor (heparan-sulfaţi). Întrucât albuminele plasmatice prezintă şi ele un exces de sarcini negative, ele vor fi mai puţin filtrate prin capilarul glomerular, având o încărcare electrică similară. Reducerea încărcării electrice negative (consecutivă îngroşării membranei bazale şi a expansiunii mezangiale), va reduce respingerea electrostatică dintre capilar şi albuminele plasmatice, care vor fi astfel filtrate în glomerul în cantitate mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

- În multe cazuri şi după o evoluţie care depăşeşte 5-10 ani, în rinichi apar *leziunile nodulare* descrise de Kimmelstiel şi Wilson, element considerat patognomonic pentru NFD. Ele apar ca mase sferice de mărime variabilă, alcătuite din depuneri glicoproteice şi prin fibrozarea exudatelor transcapilare proteice, distribuite focal sau difuz şi care explică în final, sclerozarea totală a unui număr din ce în ce mai mare de glomeruli;

- O leziune mai frecventă decât cea menţionată mai sus este *fibroza glomerulară difuză*, realizată prin depunerea aceloraşi substanţe glicoproteice, dar care se dispun de-a lungul capilarelor glomerulare, pe care le obstruează progresiv, ducând în final, la realizarea *hialinizării glomerulare*. În fapt, ambele forme anatomice (nodulară şi difuză) se asociază frecvent în stadiul final de scleroză glomerulară, fiind practic imposibilă distincţia dintre ele.

Între leziunile anatomice şi manifestările clinice nu există totdeauna o corelaţie bună.

16.5. Forme clinice particulare de NFD (281, 485, 486; LP: 75, 82, 89, 90, 219)

- Cea mai frecventă formă de afectare renală este reprezentată de "*proteinuria izolată*", care poate rămâne relativ stabilă timp de 10-15 ani. HTA se asociază frecvent, dar nu în mod obligatoriu. Evoluţia ei se poate face direct către IRC progresivă sau îmbrăcând tabloul clinic al sindromului nefrotic;

- Proteinuria asociată sindromului nefrotic îmbrăcând uneori forma clasică a "*sindromului Kimmelstiel-Wilson*". După o perioadă variabilă de timp (de regulă, ani), ea conduce la IRC;

- *Sindromul Marble-Root* întâlnit destul de rar, asociază nefropatiei diabetice, pielonefrita cronică. Pacientul prezintă edeme, proteinurie, infecţie urinară, dar TA scade (în special TA sistolică, numită şi "hipertensiune decapitată"), printr-un mecanism legat de scădere a producţiei renale de renină, angiotensină şi aldosteron;

- În unele cazuri, în care pacientul nu a fost urmărit anterior pentru aprecierea proteinuriei, diagnosticarea interesării renale se poate face direct în stadiul de IRC progresivă. Din momentul instalării ei, până la

Scanned with OKEN Scanner

moarte prin uremie, în funcţie de viteza evoluţiei, durata variază între 3 şi 8 ani. Dializa extrarenală a prelungit acest termen cu alţi 5-10 ani;

- *Acidoza tubulară renală*, întâlnită la pacienţii cu pielonefrită cronică, se însoţeşte de hiperaldosteronism hiporeninemic. Această formă necesită alcalinizare, asociată cu scăderea aportului de potasiu (în absenţa aldosteronului, potasiul va fi transferat intracelular sub influenţa insulinei).

16.6. Tratamentul NFD (95, 281, 306, 312, 324, 366, 370, 465, 469; LP: 75, 82, 89, 90, 219)

Nu există un tratament specific al afectării renale, cu excepţia pielonefritei cronice, care poate beneficia de tratamentul antibiotic adecvat (conform antibiogramei). Totuşi, există câteva măsuri importante, atât pentru prevenirea, cât şi pentru întârzierea evoluţiei NFD.

Controlul metabolic al diabetului este principala măsură de prevenire a NFD şi mijlocul de stopare sau întârziere a evoluţiei interesării renale, atunci când ea deja s-a instalat. Obţinerea *normoglicemiei* evită, aproape totdeauna, instalarea leziunilor microangiopatice.

Hipertensiunea, factor cert de agravare a NFD, trebuie tratată de la început şi în mod consecvent. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (Captopril, Enalapril, Zestril etc.) au efect atât hipotensor, cât şi de ameliorare directă a funcţiei renale, întrucât scăderea albuminei urinare se înregistrează şi la pacienţii cu NFD fără hipertensiune. Datele preliminare ale studiului multicentric european EUCLID, la care am participat şi noi, demonstrează în mod elocvent valoarea deosebită a acestui tratament.

Dintre hipotensoarele de tip β-blocant se preferă Atenololul. Blocanţii canalelor de calciu (de tip Nifedipin) sunt şi ei indicaţi. Tensiunea arterială trebuie menţinută sub 140/90 mmHg, iar pentru persoanele tinere chiar sub 130/90 mmHg.

Dietele hipoproteice (dar nu sub 40-50 mg/zi, adică sub 0,5 g/kg corp/zi) par să întârzie progresia microalbuminuriei către macroalbuminurie, fiind indicate în mod expres în momentul apariţiei IRC. Scăderea proteinelor din dietă trebuie compensată prin creşterea glucidelor, ajustând insulino-terapia la dietă şi nu invers. Aportul caloric trebuie să fie normal pentru a evita catabolismul proteic endogen;

Dializa extrarenală (hemodializa sau dializa peritoneală - mai ieftină, mai accesibilă şi aproape la fel de eficientă), precum şi *transplantul*

Scanned with OKEN Scanner

renal sunt metode de rutină în multe ţări. Ele reprezintă totuşi, soluţii extrem de costisitoare pentru o complicaţie cronică, de cele mai multe ori evitabilă. Alocarea costurilor între prevenirea şi tratamentul complicaţiilor trebuie să constituie un subiect de profundă reflecţie, atât pentru diabetologi, cât şi pentru organizatorii de sănătate. Un calcul atent al costurilor îngrijirii diabetului (v. capit. 39), sugerează că dacă banii cheltuiţi de un pacient dializat ar fi investiţi în testele de autocontrol glicemic, aceasta ar putea evita instalarea insuficienţei renale cronice la 15 diabetici.

Rezervele avute în aplicarea dializei la pacienţii diabetici s-au dovedit neîntemeiate. Este de notat că, în momentul de faţă, 30-50% din pacienţii ce recurg la aceste metode, sunt diabetici. Aceste metode trebuie aplicate într-un interval de timp optim, de regulă când creatinina începe să crească progresiv peste 3 mg/dl (stadiul IV intermediar sau avansat). În centrele cu experienţă în domeniu, supravieţuirea la 5 ani a dializaţilor depăşeşte 50% din cazuri. În serviciul nostru rezultatele sunt deocamdată destul de modeste. Acest lucru se datoreşte necunoaşterii momentului optim de includere a pacientului cu insuficienţă renală în această formă de tratament de către medicii diabetologi din ţară. Evident, rezultatele dializei nu pot fi bune la pacienţii prezentând şi alte complicaţii cronice diabetice majore, precum cardiopatie ischemică, gangrenă diabetică, retinopatie severă etc.

O soluţie terapeutică interesantă o prezintă dializa peritoneală, cu rezultate comparabile cu cele ale hemodializei şi a căror costuri ar trebui să fie mult mai mici decât ale acesteia. Factorii subiectivi influenţează într-o manieră neetică, promovarea hemodializei, sursă importantă de venituri pentru numeroase firme. Preferinţa pentru dializa peritoneală decurge şi din caracteristica acesteia şi anume folosirea membranei peritoneale ca "aparat " al dializei.

În cazurile în care evoluţia unei insuficienţe renale cronice "stabilă" este acutizată de dezechilibre hidroelectrolitice majore, hemodializa de urgenţă, efectuată pe cateter plasat în artera carotidă, poate avea un rezultat spectacular.

Transplantul renal indică rezultate încă şi mai bune, supravieţuirea după 5 ani fiind mai mare de 80% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **17**

RETINOPATIA DIABETICA (RD)

17.1. Frecvenţă (230, 415; LP: 219)

RD reprezintă, în ţările industrializate, principala cauză de cecitate la subiecţii cu vârste sub 60 de ani, afectând atât pacienţii cu DZ tip 1, cât şi pe cei cu DZ tip 2. RD este o expresie a microangiopatiei diabetice, constituind unul dintre primele semne de afectare vasculară.

Incidenţa RD variază, în general, între 15-30% la pacienţii cu DZ având o durată de minim 5 ani şi între 80-90% la cei cu vechimea diabetului de cel puţin 30 ani. Apariţia RD este mai precoce şi mai semnificativă la pacienţii insulino-dependenţi. Retinopatia proliferativă se întâlneşte aproape exclusiv la aceşti pacienţi, jumătate din ei ajungând la orbire în 10 ani.

17.2. Patogenia RD (172, 190, 208, 247, 248, 342, 385, 417; LP: 230, 231)

Retina este o structură complexă cuprinzând două sisteme vasculare diferite şi câteva straturi neuronale, incluzând epiteliul retinian pigmentar, fotoreceptorii, celulele bipolare, celulele ganglionare şi alţi neuroni. Deşi RD a fost considerată ca o vasculopatie, vasele ocupă numai o parte a retinei. Aceasta este alcatuită, mai ales, din ţesut nervos, a cărui funcţie este detectabilă prin înregistrarea electroretinogramei (ERG). Această tehnică permite evaluarea stării funcţionale a retinei centrale (zona maculară) care are o densitate nervoasă mai mare decât retina periferică. Factorii ce participă în apariţia leziunilor vasculare retiniene sunt, în mare măsură, comuni celor care au fost discutaţi în capitolul privind patogenia complicaţiilor cronice. În tabelul 17.1 redăm numai unele particularităţi existente pentru RD.

Tabelul 17.1. *Factorii implicaţi în patogenia RD*

Susceptibilitate genetică	Hipoxie tisulară
Factori metabolici: hiperglicemie, hiperlipemie, hiperfibrinemie Factori hemodinamici: presiunea în vasele retiniene Presiune intraoculară crescută Prostaglandine	Factori hemoreologici: creşterea vâsco-zităţii sanguine Hipercoagulabilitate sanguină (microtrombboze) Hipersecreţia unor hormoni: STH, Progesteron Radicali oxizi în exces

Scanned with OKEN Scanner

17.3. Clasificarea RD (484, 485, 486, 487; LP: 219)

Leziunile microvasculare ce caracterizează RD sunt extrem de heterogene, ca aspect, moment al apariţiei, şi potenţial evolutiv (Tabelul 17.2).

Tabelul 17.2. *Leziunile întâlnite în RD*

Retinopatia simplă ("background")	Retinopatia proliferativa
Creşterea permeabilităţii capilare	Vase neoformate
Obliterări şi dilatări capilare	*"Retinitis proliferans"* (cicatrici retiniene)
Microanevrisme	Hemoragii intraretiniene şi vitreene
Şunturi arteriovenoase şi dilatări venoase	Deslipire de retină (orbire)
Microhemoragii punctiforme sau în pete	
Exudate "moi" (zone ischemice, neperfuzate)	
Exudate "dure" (depozite proteice şi lipidice)	
Edem retinian	

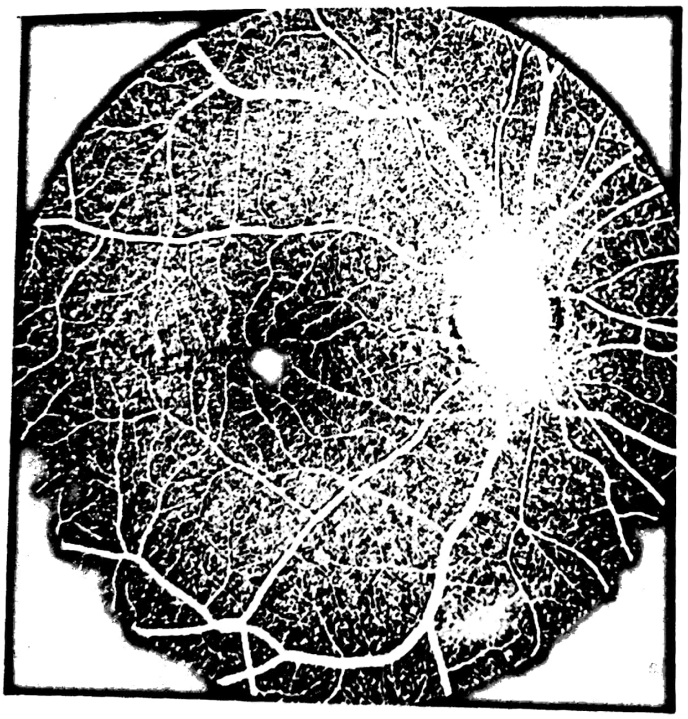


Fig. 17.1. *Aspect angiografic normal al fundului de ochi*

Aceste modificări se pot asocia în mod variabil. Pentru acest motiv, la un moment dat este dificilă încadrarea unui pacient într-un stadiu sau altul din numeroasele clasificări propuse. Toate trebuie să pornească de la buna cunoaştere a aspectului retinian normal, fotografiat în cursul angiografiei, cu fluoresceină (fig. 17.1).

În cele ce urmează vom prezenta o clasificare care întruneşte cel mai bine criteriile utilizate de alţi autori, ţinând seama de imposibilitatea majorităţii centrelor de diabet de a dispune de fotografii retiniene color pe care leziunile se pot vizualiza foarte bine.

Aspecte ale unor modificări retiniene destul de caracteristice pentru retinopatia diabetică sunt redat în fig. 17.2 ,A, B.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 17.2. *A - Retinopatie simplă (exudate dure dispuse circular în jurul unei zone avasculare cu un microanevrism de mari dimensiuni în centru) şi B - retinopatie proliferativă (proliferări fibrovasculare situate în apropierea zonelor avasculare)*

1. Retinopatia simplă sau de fond ("background retinopathy") se caracterizează prin prezenţa de microanevrisme asociate cu microhemoragii punctiforme, exudate "dure" şi uneori, discret edem macular, care poate modifica acuitatea vizuală;

2. Retinopatia pre-proliferativă, care cuprinde semnele de mai sus, la care se adaugă modificările de ischemie retiniană şi exudate "moi" ("cotton-wool" sau vătuite), care exprimă creşterea permeabilităţii vasculare şi scurgerea de plasmă în grosimea retinei. Cu timpul, aceasta se poate resorbi, lăsând în urmă exudatele menţionate la stadiul precedent. În unele cazuri, chiar în acest stadiu se pot înregistra hemoragii în diferite straturi retiniene, iar când rupturile apar în vasele retiniene superficiale, hemoragiile se produc în vitros, manifestându-se prin tulburări vizuale cu apariţie bruscă, dar care pot retroceda prin resorbţia lor.

3. Retinopatia proliferativă cuprinde leziunile din stadiile precedente, care sunt de intensitate mai mare, repetate şi de vârste diferite. Hemoragiile recente se asociază cu modificările care rămân după resorbţia hemoragiilor vechi (fibroze, în grosimea retinei sau în vitros), realizând modificări structurale importante şi tracţiuni pornind din diferite regiuni, care modifică geometria atât a retinei posterioare, cât şi a celei anterioare, precum şi a corpului vitros.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 17.3. *Aspect de neovascularizaţie preretiniană şi de zone ischemice.*

Hemoragiile se datoresc, pe de o parte creşterii presiunii în sistemul vascular retinian, datorită trombozelor venoase, iar pe de altă parte fragilităţii marcate a vaselor neoformate, care iniţial produce microanevrisme, dar în final reprezintă buchete mari vasculare, a căror efracţie poate duce la hemoragii masive preretiniene sau anteretiniene (în vitros). Cea mai severă leziune este reprezentată de dezlipirea de retină, însoţită de pierderea completă (şi de obicei, definitivă) a vederii.

Exemple de retinopatie proliferativă cu leziuni profunde sunt redate în fig. 17.3 şi 17.4.

Fig. 17.4. *Aspect al unui fund de ochi după panfotocuagulare cu laser.*

Trebuie menţionat că, indiferent de stadiu, răsunetul asupra vederii va fi influenţat de sediul leziunii. Modificări importante în zonele periferice ale retinei, nu vor afecta vederea, decât în măsura în care produc leziuni în vitros. Dimpotrivă, dacă modificările interesează macula sau discul optic, vederea va fi afectată chiar şi atunci când leziunile sunt de mică importanţă.

Trebuie spus că, în afara modificărilor retiniene menţionate, mai pot fi interesate şi alte structuri ale segmentului periferic al analizatorului vizual (fig. 17.5), cum ar fi: orbita, nervii şi musculatura oculară, anexele globilor oculari, corneea, irisul, corpul ciliar, corpul vitros, etc.

Scanned with OKEN Scanner

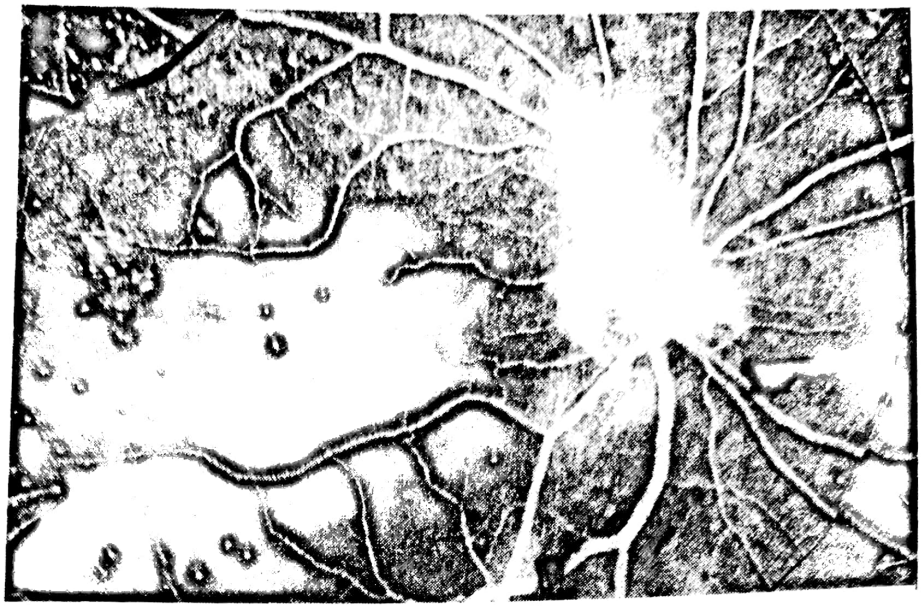


Fig. 17.5. Modificări marcate ale vaselor din papila retiniană, a cărui contur nu se mai observă.

Aceste structuri şi modificările corespunzătoare fiecărora sunt redate exhaustiv în tabelul 17.3.

Tabelul 17.3. *Modificările din structurile oculare care pot fi afectate în diabetul zaharat*

Structura interesată	Tipul afectării
Orbita	Celulita orbitară
Nervi, musculatura oculară	Neuropatie diabetică
Anexele globului ocular	Blefarite, conjuctivite, xantelasmă
Cornee	Pliuri corneene, pigmentare, ulceraţii
Iris	Zone pigmentare, modificarea inelului autonom, neovascularizaţie, inflamaţii iriene (irite)
Corp ciliar	Tulburări de acomodare, glaucom
Musculatura intrinsecă	Modificări ale diametrului pupilar şi ale vitezei de reacţie pupilară
Cristalin	Cataractă, opacităţi cristaline, tulburări de refracţie
Nervul optic	Atrofie optică
Corp vitros	Hialinoză, diminuarea transparenţei
Retină	Retinopatia diabetică, lipemia retiniană, edem macular

17.4. Diagnostic (484, 485, 486, 487)

a) **Examenul direct al fundului de ochi,** după prealabila dilatare cu un compus atropinic, este larg accesibil, punând uşor în evidenţă leziunile importante şi putând fi repetat fără nici o dificultate şi fără nici un risc. Din

Scanned with OKEN Scanner

păcate, nu poate pune în evidenţă leziunile incipiente, cele care interesează cel mai mult pentru prevenţia secundară;

b) **Angiografia cu fluoresceină**, mai ales atunci când este asociată cu fotografierea diferitelor câmpuri retiniene, oferă informaţii precoce privind prezenţa microanevrismelor sau microhemoragiilor, precum şi a altor modificări morfologice discrete (dilatări vasculare, venoase sau arteriale, ocluzii microvasculare, exudate perivasculare) care nu pot fi observate la examenul oftalmoscopic direct. În plus, utilizând diferite sisteme de tip grilă, leziunile pot fi cuantificate, lucru extrem de important pentru urmărirea evoluţiei în timp a modificărilor, mai ales când se apreciază eficienţa unui tratament. În sfârşit, localizarea precisă a microanevrismelor permite fotocoagularea leziunilor incipiente, prevenind evoluţia lor către stadii mai avansate;

c) **Fluorometria vitreană** permite detectarea precoce a RD, urmărirea evoluţiei acesteia, selectarea terapiei eficiente şi evaluarea beneficiilor tratamentului. Metoda este cantitativă, reproductibilă, sensibilă şi relativ uşor de efectuat. Penetrarea normală, cu fluorescină, a barierei hemato-oculare reflectă severitatea RD, în special apreciată în special, în zona maculară.

d) **Electroretinograma** reprezintă înregistrarea răspunsului electric al retinei la un stimul luminos. Întrucât RD constituie o alterare retiniană difuză, electroretinograma constituie un test potrivit pentru punerea în evidenţă a modificărilor retiniene precoce. Analiza celor trei componente ale retinogramei exprimă modificările patologice care pot apărea la nivelul diferitelor structuri: celule fotoreceptoare (undă P III); stratul nuclear intern cu celulele Müller (undă P II), epiteliul pigmentar cornean (undă P I).

Modificarea (scăderea) potenţialelor oscilatorii pe ERG pare a fi un semn precoce de neuropatie diabetică (afectarea nervilor ce asigură inervaţia structurilor retiniene şi muşchilor oculomotori).

Altă tulburare care poate fi înregistrată la pacienţii diabetici este scăderea discriminării cromatice, care poate fi apreciată cu ajutorul testului Farnsworth-Munsell (alcătuit din 85 teste colorate cuprinzând tot spectrul vizual). Semnificaţia acestei tulburări şi relaţia ei cu neuropatia diabetică este discutabilă.

O altă modificare înregistrată la pacienţii diabetici este dificultatea de adaptare la întuneric. Această constatare este importantă pentru pacienţii cu profesii ce reclamă o funcţie vizuală bună. De asemenea, pacienţilor diabetici deţinători de permis de conducere auto trebuie să li se atragă atenţia asupra posibilităţilor lor reduse de adaptare la modificarea strălucirii farurilor maşinilor ce vin din sens opus. În asemenea situaţii este bine ca orientarea profesională să evite ocupaţiile în mediile cu iluminare insuficientă sau care reclamă efort de adaptare vizuală.

Scanned with OKEN Scanner

Cataracta se întâlneşte cu o frecvenţă crescută la pacienţii diabetici, uneori întâlnindu-se chiar la tineri. Tratamentul ei este identic cu cel al cataractei nediabetice (excizia chirurgicală a cristalinului).

17.5. Tratamentul RD (144, 465, 485, 486, 487; LP: 138)

1. Tratamentul medicamentos. Ca şi pentru celelalte complicaţii cronice ale diabetului, condiţia esenţială a eficienţei măsurilor specifice, de organ, este echilibrarea metabolică a diabetului, care trebuie să însemne nu numai corectarea hiperglicemiei, dar şi a celorlalte tulburări conexe care participă la inducera leziunilor vasculare: hiperlipidemia, modificările factorilor de coagulare (în primul rând a fibrinogenului), prevenirea producerii radicalilor oxizi, scăderea glicozilării proteinelor etc. Tratamentul antiagregant plachetar (tip Aspirină sau Dipiridamol), inhibitorii de aldoloreductază (Tolrestat, Ponalrestat) sau inhibitorii glicozilării neenzimatice (Aminoguanidina) sunt utili în acest sens.

Tratamentul antihipertensiv este important pentru prevenirea apariţiei hemoragiilor retiniene, induse în special de creşterile bruşte ale TA. Cele mai utile sunt Nifedipinul, Verapamilul sau inhibitorii enzimelor de conversiune (Captopril, Enalapril, Zestril sau unul din echivalenţii lor).

Evitarea hipoglicemiilor vizează acelaşi obiectiv, hemoragiile precipitate de reacţiile hipoglicemice importante fiind probabil mediate de creşterea TA.

Tratamentul trofic vascular constă în vitaminoterapie (vitamina P: Rutin, Tarosin; vitamina C), Difebion sau Retinomion (medicamente fitoterapice bogate în substanţe antioxidante şi trofice vasculare), Dobezilatul de calciu (Doxium) sau alte medicamente vasculotrope. De regulă, toate se administrează în doze de 3 tb/zi.

2. Tratamentul chirurgical

- *Fotocoagularea cu laser.* Beneficiul maxim al terapiei se obţine în urma aplicării înainte de apariţia simptomelor, cu rezultate demonstrate în prevenirea cecităţii, datorate RD. Efectul tratamentului se exprimă prin prevenirea, respectiv diminuarea neovascularizaţiei, dar şi a edemului retinian (exudativ şi ischemic). Tehnica fotocoagulării este relativ simplă. Fascicolul laser se aplică prin pupila dilatată. Atunci când energia luminoasă atinge retina, ea este absorbită şi se transformă în energie termică producând coagularea. Această coagulare se induce pe zonele cu microanevrisme, pe neovasele care produc hemoragii sau pe ariile retiniene cu edem sau

Scanned with OKEN Scanner

microinfarctizări capilare. Prin această metodă se reduce atât incidenţa hemoragiilor, cât şi proliferarea glială. Fotocoagularea nu se aplică pe regiunea maculară sau pe discul optic, ci numai în jurul lor.

- *Vitrectomia* este un procedeu chirurgical ce are ca scop evacuarea conţinutului vitrean hemoragic, urmată de o panfotocoagulare cu laser; de asemenea, poate fi utilă pentru relaxarea tracţiunilor exercitate asupra retinei, prin proliferarea fibrovasculară. La pacienţii cu retinopatie proliferativă avansată şi progresivă, rezultatele vitrectomiei sunt modeste sau nule.
- *Crioterapia* retiniană poate avea rezultate favorabile, fiind indicată când neovascularizaţia continuă, în ciuda fotocoagulării cu laser, sau când opacifierea mediilor (cataracta sau hemoragii vitriene) impiedică tratamentul cu laser.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **18**

NEUROPATIA DIABETICĂ (ND)

18.1. Definiţie (LP: 57, 180, 219)

Prin ND se înţelege afectarea nervoasă datorată tulburărilor metabolice specifice acestei boli. Astfel definită, o formă de ND se întâlneşte virtual la toţi pacienţii diabetici.

Definiţia **clinică** a ND, folosită iniţial, se referea la un mic procent de pacienţi (în jur de 20%) care prezentau *simptome clinice pozitive.* Aceste cazuri făceau parte fie din polineuropatia diabetică (somatică şi/sau vegetativă), fie din mononeuropatii (simple sau multiplex), acestea din urmă destul de rare.

În momentul de faţă se ştie că majoritatea ND sunt fie forme **subclinice** (detectabile numai prin investigaţiile neurofiziologice), fie forme cu semne clinice **negative** (scăderea diferitelor tipuri de sensibilitate, de exemplu), pe care pacientul le ignoră, iar medicul, în necunoştinţă de cauză, le poate trece cu vederea.

18.2. Frecvenţa (118, 120, 430, 484, 485; LP: 124, 219)

Glucoza reprezintă singurul substrat energetic al celulei nervoase. Pătrunderea sa intraneuronală este *insulino-independentă.* Cu alte cuvinte, hiperglicemia extracelulară va induce în mod automat o hiperglicemie (şi hiperosmolaritate) intraneuronală. În aceste condiţii, prin definiţie, toate structurile nervoase periferice şi centrale, somatice şi vegetative, vor prezenta modificări morfofuncţionale de intensitate variabilă. Apelând la toate mijloacele de investigare (inclusiv la biopsia nervoasă), modificări mai importante sau mai puţin importante vor putea fi evidenţiate în *toate cazurile.* Cu toate acestea, statisticile raportate în literatură indică o prevalenţă a acestei complicaţii variind între 0 şi 100%. Procentele mai mici (în general între 5 şi 20%) se referă la forma cea mai tipică a ND şi anume la *polineuropatia distală hiperalgică,* în timp ce procentele cele mai mari se referă la studiile care au inclus în definiţia ND, parametrii neurofiziologici multipli şi eventual biposii nervoase.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă ne referim la forma de neuropatie *clinic manifestă*, aceasta creşte cu durata de evoluţie a bolii (circa 5% la debut şi 50% după 25 ani de evoluţie) şi gradul controlului metabolic (de exemplu, tratamentul intensificat cu insulină aplicat în studiul DCCT a redus, după 9 ani de urmărire, cu 60% prevalenţa ND faţă de grupul de diabetici tratat convenţional).

În afara controlului metabolic şi al duratei de evoluţie a diabetului, ND se corelează cu vârsta pacientului, cu consumul de alcool, precum şi cu folosirea unor tratamente cu influenţă neurotoxică.

18.3. Clasificare (181, 484, 485, 486, 487; LP: 219)

Cuprinderea tuturor formelor de ND într-o clasificare bazată pe un anume criteriu (clinic, neurofiziologic, anatomopatologic) este dificilă. Vom reda, deci, o clasificare descriptivă, utilă din punct de vedere practic (tabelul 18.1).

Tabelul 18.1. *Clasificarea neuropatiei diabetice*

1. **Polineuropatia clinică generalizată**
   - polineuropatia simetrică distală
   - neuropatia diabetică dureroasă acută
   - polineuropatia vegetativă
2. **Polineuropatia subclinică**
   - somatosenzitivă şi motorie
   - vegetativă
3. **Mononeuropatiile**
   - craniene sau periferice
4. **Mononeuropatiile multiple (multiplex)**
   - proximale motorii, distale (membrele inferioare)
   - truncale
5. **Modificări neurologice centrale**
6. **Alterarea controlului nervos al contrareglării**

O altă clasificare a neuropatiei poate fi făcută în funcţie de grosimea fibrelor nervoase interesate: **fibrele groase** bine mielinizate Aβ cu grosimi între 8-12 μm şi fibrele Aδ cu grosime între 3-6 μm (responsabile pentru sensibilitatea profundă şi tactilă epicritică - aprecierea tactilă a obiectelor sau a modificării poziţiei degetelor, precum şi sensibilitatea vibratorie) reprezintă împreună circa 25% din populaţia fibrelor nervoase; **fibrele medii** (slab mielinizate) şi **subţiri** (C, nemielinizate) cu grosimi între 0,5-2,5 μm (transmit impulsurile somatosenzitive şi cele vegetative).

Scanned with OKEN Scanner

Aprecierea stării funcţionale a diferitelor fibre poate fi făcută recurgând la aprecierea cantitativă a diferitelor tipuri de sensibilitate.

18.4. Patogenia ND (59, 61, 117, 119, 148, 351; LP: 75, 86, 98, 104, 107, 110, 111, 120, 123, 130, 131, 137, 141, 152, 157, 219, 220)

După cum se poate observa în fig. 18.1, tulburările metabolice proteice, glucidice şi lipidice produc o serie de modificări electrofiziologice (scăderea activităţii ATP-azei Na-K şi a vitezei de conducere nervoase) precum şi leziunile histologice caracteristice ND: disjuncţia axo-glială, atrofia axonală şi demielinizarea segmentară. Dintre acestea, glicozilarea neenzimatică a proteinelor structurale şi funcţionale şi creşterea activităţii căii poliol (în special, în celulele Schwann, a căror funcţie principală constă în menţinerea fluxurilor nutritive neuronale şi asigurarea menţinerii şi regenerării tecii de mielină), joacă un rol esenţial. Ele au fost descrise în detaliu, în capitolul privind etiopatogenia complicaţiilor cronice diabetice.

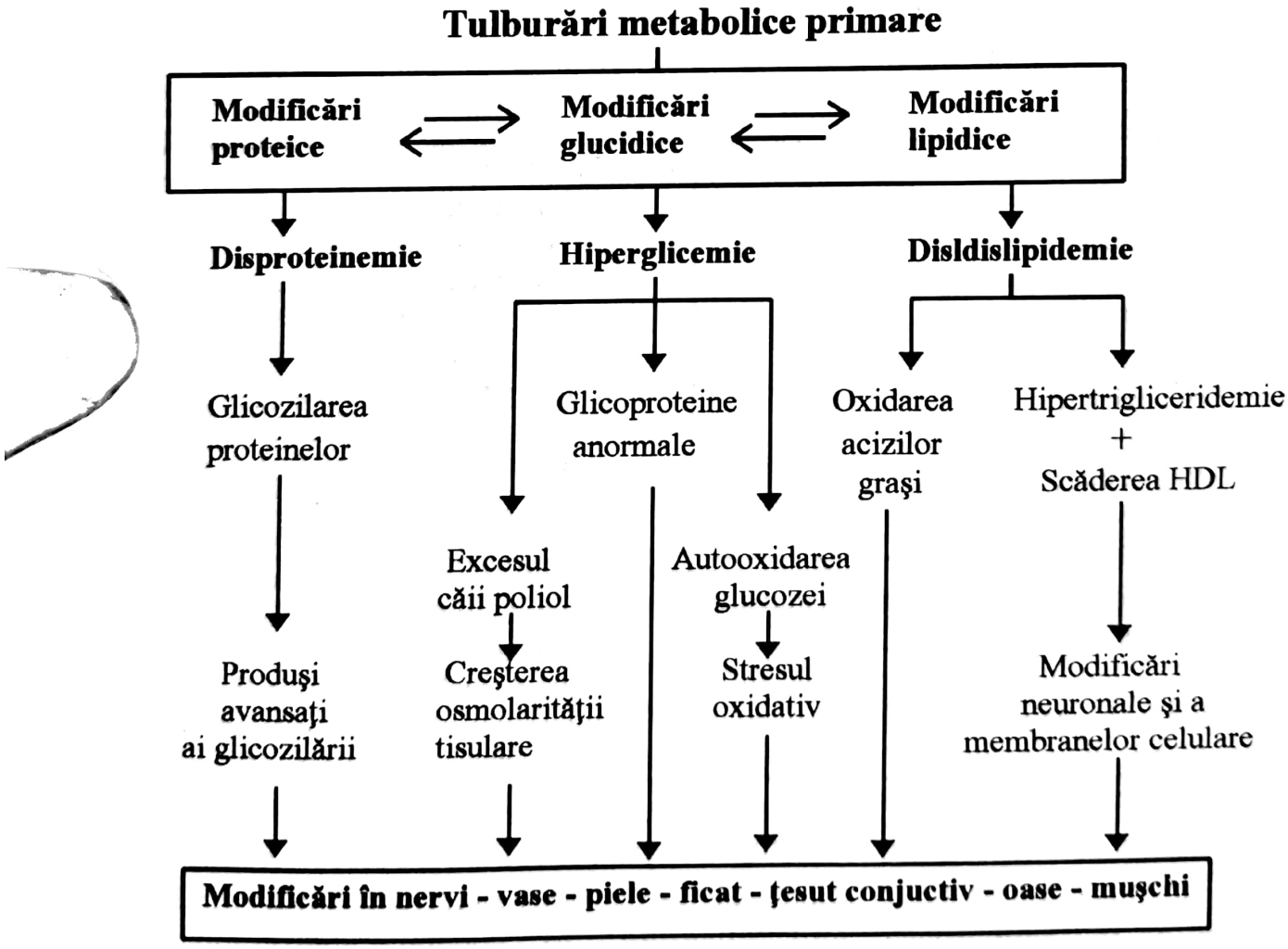


Fig. 18.1. *Patogenia modificărilor neuronale din neuropatia diabetică*

Scanned with OKEN Scanner

18.5. Diagnostic (181, 383, 457; LP: 55, 86, 104, 107, 124 179, 199, 202, 219, 228)

Diagnosticul ND se bazează pe simptomele şi semnele caracteristice fiecăreia din formele clinice menţionate şi care sunt redate în tabelul 18.2.

Tabelul 18.2. *Simptomele şi semnele clinice ale neuropatiei diabetice.*

Simptome	Semne
• ***Somatice*** - dureri în membrele - inferioare - superioare - parestezii în membrele - inferioare - superioare - crampe în membrele - inferioare - superioare - furnicături în membrele - inferioare - superioare - astenie musculară - altele	• ***Somatice*** - reflexe OT absente: rotulian, achilean, stiloradial, bicipital - hiperestezie cutanată - graf-kinestezie - hiposensibilitate la rece - atrofii musculare - pareză
• ***Vegetative*** - gură uscată - tulburări de deglutiţie - gastropareză - disfuncţie biliară - diaree nocturnă - vezică neurogenă - impotenţă - ejaculare retrogradă - tulburări menstruale - absenţa durerilor viscerale - cardiopatia ischemică nedureroasă - hipoglicemie asimptomatică	• ***Vegetative*** - sudaţie gustativă - golire gastrică întârziată - sudaţie excesivă în jumătatea superioară a corpului - anhidroză în jumătatea inferioară a corpului (piele uscată) - tulburări trofice cutanate - modificări cutanate de origine vasculară: - edeme - culoare - temperatură - hipotensiune ortostatică - tahicardie constantă - bradicardizare în inspiraţie - tahicardizare în ortostatism - reflex pupilar afectat

Din cele menţionate rezultă că simptomele şi semnele clinice care sunt atribuite neuropatiei diabetice au o specificitate redusă, putând fi întâlnite în numeroase alte afecţiuni, în special neurologice sau osteoarticulare. Forma considerată clasică a "neuropatiei hiperalgice", cu

Scanned with OKEN Scanner

disestezie şi agravarea nocturnă a simptomatologiei dureroase, se întâlneşte într-un procent mic (probabil sub 3%) din numărul total de diabetici. Dimpotrivă, forma hipoalgică se întâlneşte cu o frecventă foarte mare. Un grad de afectare a unuia sau mai multor tipuri de sensibilitate (evidenţiat prin teste electro/neurofiziologice) se înregistrează aproape în toate cazurile în care evoluţia bolii depăşeşte 15 ani. Experienţa noastră arată că un examen clinic neurologic atent permite diagnosticarea corectă a prezenţei neuropatiei, fără însă a stabili cu precizie gradul afectării nervoase. Chiar şi aşa acest lucru este important întrucât depistarea chiar numai clinică a disfuncţiei nervoase constituie un semnal de alarmă suficient pentru motivarea pacientului în urmărirea măsurilor de prevenire a gangrenei diabetice, complicaţia finală cea mai de temut, care implică costuri medicale mari şi importante consecinţe psihosociale.

Testarea neurofiziologică şi evaluarea cantitativă a diferitelor tipuri de sensibilitate sau măsurarea funcţiilor controlate de sistemul nervos vegetativ, nu fac altceva decât să confirme diagnosticul sugerat de datele clinice. După cum vom vedea, acestea sunt extrem de numeroase şi în continuă extindere, numărul lor crescând de la an la an. Pentru diagnosticarea formelor subclinice, însă, investigarea neurofiziologică multiparametrică sistematică este singura cale de a evidenţia prezenţa disfuncţiei nervoase şi tipul de ND.

În practica medicală curentă, mai mult de 75% din cazurile de neuropatie pot fi detectate folosind următoarele elemente diagnostice:

- *simptomele clinice pozitive*, diferite în funcţie de tipul de neuropatie: somatică (motorie sau senzitivă); vegetativă (simpatică sau para-simpatică);
- *semnele neurologice*: absenţa reflexelor osteo-tendinoase; scăderea sensibilităţilor: dureroasă (folosind vârful unui ac), vibratorie (folosind un diapazon), termice (folosind două eprubete, una cu apă caldă, cealaltă cu apă rece, aplicate succesiv pe piele), tactile (folosind un tampon cu vată);
- *semnele minime de afectare vegetativă:* hipotensiunea ortostatică (scăderea PAs cu cel puţin 20 mmHg sau, după unii, cu 30 mmHg); scăderea sub 12 bătăi/minut a diferenţei de ritm cardiac (calculat prin măsurarea intervalului R-R sau chiar a pulsului), în cursul manevrei Valsalva, a trecerii din clino în ortostatism sau din poziţia "pe vine" în poziţia ortostatică.

Scanned with OKEN Scanner

O investigare neurofiziologică mai complexă necesită examene de specialitate, care nu sunt încă accesibile investigaţiilor curente din serviciile dibetologice obişnuite. Numărul lor este mare. Principalele sunt redate în tabelul 18.3.

Tabelul 18.3. *Valorile normale ale unor parametri electrofiziologici*

Tipul investigării	Valoarea normală
Sistem somato-senzitiv	
• viteza de conducere nervoasă (m/sec)	
– nervul median	
–motorie	56 ± 5
–senzitivă	55 ± 6
–motorie şi senzitivă	64 ± 5
– nervul peroneal	45 ± 4
– nervul sural	44 ± 5
• pragul sensibilităţii termice (Δ°C)	
– cald (ΔT+)	1,5 ± 0,1
– rece (ΔT-)	1,6 ± 0,1
• pragul de electropercepţie cu electrozi ace (μA)*	390 ± 190
• pragul de percepţie vibratorie (U arbitrare)**	8 ± 1
Funcţiile vegetative	
• bradicardizarea în inspirul profund (Δ bătăi/min)	22 ± 7
• răspunsul simpatic cutanat (scădere %)***	1,4 ± 0,3
• răspunsul fotopletismografic vasoconstrictor (scădere %)	41 ± 10
• hipotensiunea ortostatică (Δ PAs clino/orto)	6 ± 2
• pupilometrie (suprafaţa şi viteza de reacţie pupilară)	
• determinarea timpului de golire gastrică	

* Valoare determinată folosind electrozi ace introduşi la nivelul gambelor la o distanţă de 12 cm.

** Valoare determinată cu biotesiometru.

*** Înregistrarea răspunsului evocat (scăderii rezistenţei electrice plantare), utilizând electrozi de suprafaţă.

Între testele neurofiziologice şi semnele clinice (măsurate prin scorul simptomelor neuropatice şi scorul de deficienţă neuropatică) există o corelaţie relativ bună. Totuşi, diagnosticul de neuropatie nu trebuie pus numai pe alterarea unui singur parametru electrofiziologic, întrucât oricare este susceptibil la erori accidentale de măsurare.

O stadializare propusă pentru ND este următoarea:

- stadiul 0 (fără neuropatie): lipsa simptomelor şi prezenţa a mai puţin de 2 teste funcţionale anormale (somatice sau vegetative);
- stadiul 1 (neuropatie asimptomatică): lipsa simptomelor, dar prezenţa a mai mult de 2 teste neurofiziologice anormale;

Scanned with OKEN Scanner

- stadiul 2 (neuropatie simptomatică): simptome prezente dar moderate, asociate cu valori patologice a mai mult de 2 parametrii neurofiziologici;
- stadiul 3 (neuropatie invalidantă): prezenţa simptomelor invalidante şi mai mult de 2 teste neurofiziologice afectate.

Întrucât neuropatia este un proces difuz, măsurarea mai multor parametri permite totdeauna diagnosticul de neuropatie şi gradul de afectare nervoasă. Împreună cu Software ITC-SA Bucureşti, am realizat un sistem computerizat de diagnosticare şi stadializare a disfuncţiei nervoase din diabetul zaharat.

18.6. Formele clinice (60, 484, 485, 486; LP: 219)

Deşi afectarea nervoasă din DZ cuprinde, de regulă, mai multe segmente nervoase, de cele mai multe ori tabloul clinic exprimă un anumit tip de neuropatie:

(a) Polineuropatia distală simetrică. Această formă este cel mai des întâlnită în practica medicală. Tulburările de sensibilitate (hiperestezia sau hiposensibilitatea) domină tabloul clinic, chiar dacă pacientul prezintă, de asemenea, şi semne de afectare vegetativă.

Simptomele senzoriale debutează la nivelul degetelor de la picioare şi sunt variabile: senzaţii de furnicătură (parestezii), dureri spontane sub formă de arsură intensă, înţepături, strivire, crampe. Iniţial ele sunt localizate până la nivelul gleznei ("în şosetă"), având o evoluţie centripetă, progresând către gambe, coapse şi, mai rar, către regiunea abdominală. Membrele superioare sunt mult mai rar afectate. Sensibilitatea dureroasă este uneori excesivă şi declanşată de stimuli minimi, normali nedureroşi (*dizestezie*) prin atingerea picioarelor de către pijama sau cearceaf. Simptomele se agravează în timpul nopţii (datorită predominanţei tonusului parasimpatic faţă de cel simpatic, modulator al percepţiei dureroase). Dizestezia poate apărea uneori în mod paradoxal, în cazurile în care sensibilitatea dureroasă (la o înţepare, de exemplu) este profund afectată ("anestezia dureroasă"). Semnele disfuncţiei vegetative (hipotensiune ortostatică, tahicardie de repaus, anhidroză cutanată distală, pupile miotice cu reacţie întârziată la lumină) sunt frecvent asociate.

Aspectul pielii picioarelor este variabil, de la pielea uscată (denervarea glandelor sudoripare) până la aspectul pseudo-inflamator (degete hiperemice, uneori umede, cu pielea lucioasă).

În unele cazuri, în care sunt afectate şi fibrele groase, mielinizate, sensibilitatea vibratorie este diminuată, iar simţul modificării poziţiei

Scanned with OKEN Scanner

degetelor, afectat. Pot apărea grade variate de atrofie şi hipotonie musculară, iar în cazurile severe, ataxie senzorială.

(b) Neuropatia diabetică acută. Deşi rară, este totuşi o formă caracteristică diabetului zaharat. Tulburarea se instalează acut, cu dureri intense în membrele inferioare, urmate rapid de o pierdere progresivă în greutate (de unde şi termenul de "caşexie neuropată") şi asociată cu insomnie, depresie psihică, iar la bărbat (la care această formă se întâlneşte mai frecvent), impotenţă. Biopsia muşchiului sural indică procese de degenerare axonală.

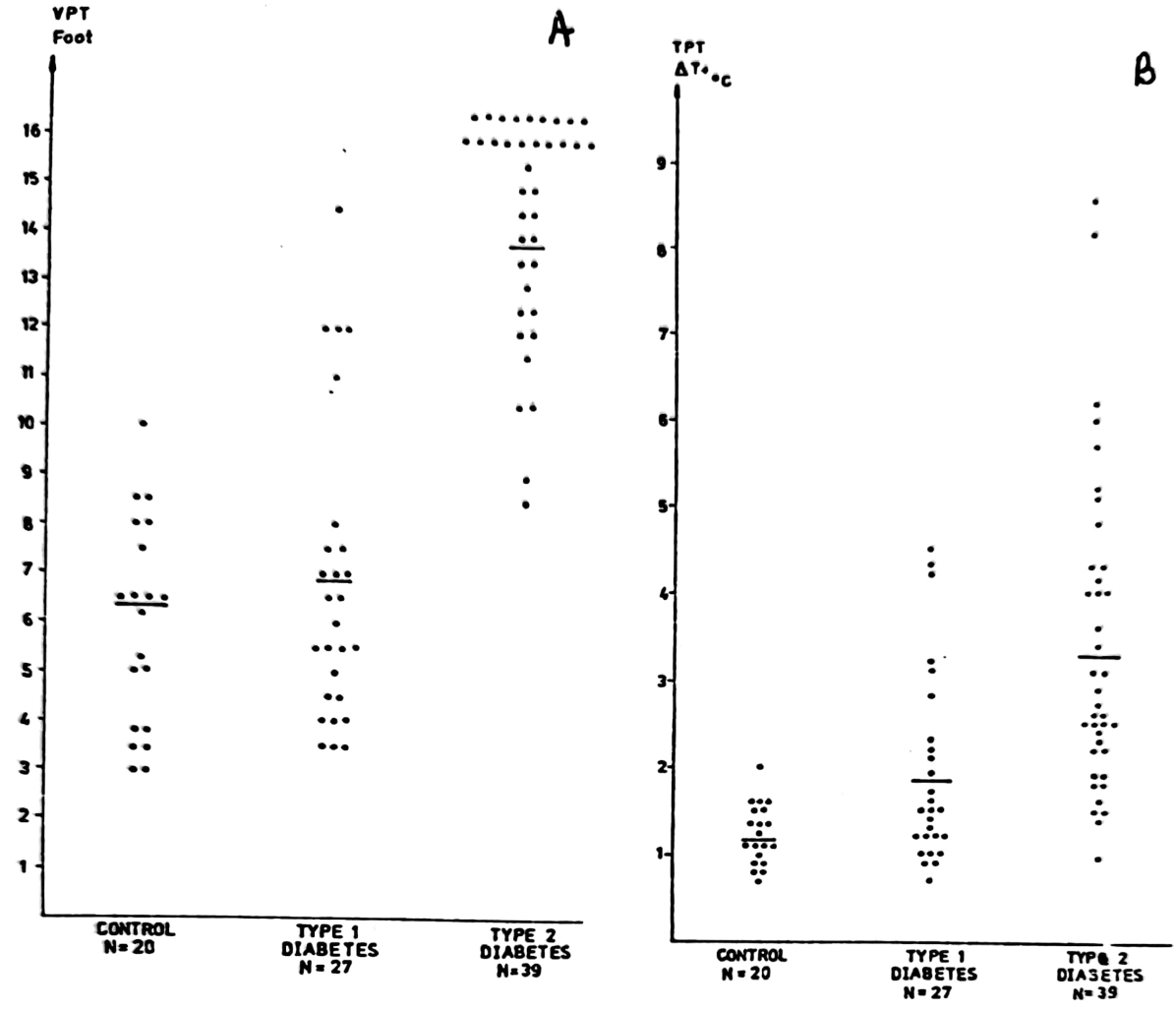
(c) Neuropatia diabetică hiposenzitivă. Această formă de neuropatie subclinică este cea mai frecventă, din ea recrutându-se pacienţii la care apar ulcere trofice, soldate cu amputaţii de extensie variabilă. Acuzele subiective lipsesc. Examenele paraclinice, însă, indică scăderea sau chiar dispariţia sensibilităţilor dureroasă, termică şi vibratorie. Testarea funcţiilor vegetative indică, de asemenea, o alterare variabilă. Viteza de conducere nervoasă este scăzută.

Această categorie de pacienţi prezintă cel mai mare risc pentru apariţia leziunilor cutanate, pe care nu le constată decât vizual. Nefiind dureroase, sunt deseori neglijate de pacient timp de mai multe zile sau chiar săptămâni până când, datorită suprainfecţiei, se prezintă la medic; uneori într-o etapă ce a depăşit posibilitatea unui tratament medical conservator.

Diagnosticarea cea mai uşoară se poate face testând sensibilitatea dureroasă a picioarelor cu vârful unui ac. Determinarea pragului de electropercepţie, permite evaluarea cantitativă a disfuncţiei senzitive nociceptorii La aceşti pacienţi sunt afectate deopotrivă şi celelalte tipuri de sensibilitate: termică sau vibratorie. În Laboratorul de Electrofiziologie din Institutul "N.C. Paulescu", în ultimii 15 ani am realizat mai multe dispozitive originale de detectare a pragului de sensibilitate pentru diferiţi stimuli: electrici (LP: 86,104, 107), vibratori (LP: 104, 113, 123, 131), termici (LP: 131) şi dureroşi (LP: 104, 107).

Afectarea pragurilor de percepţie vibratorie (VPT), termică (TPT) şi de electropercepţie (CPT) la pacienţii diabetici comparativ cu martorii sănătoşi este redată în fig. 18.2. Aceste date sunt preluate din publicaţiile noastre anterioare (Diabetes Research and Clinical Practice - panelul C şi din Diabetologia Croatica - panelele A şi B). Am renunţat la alte grafice ce se referă la sensibilitatea dureroasă sau tactilă, care evoluează aproape identic cu exemplificările de mai sus. În toate cazurile, alterarea diferitelor praguri de sensibilitate a fost mai importantă în tipul 1 faţă de tipul 2 DZ, şi la vârstele mai înaintate decât cele mai tinere.

Scanned with OKEN Scanner



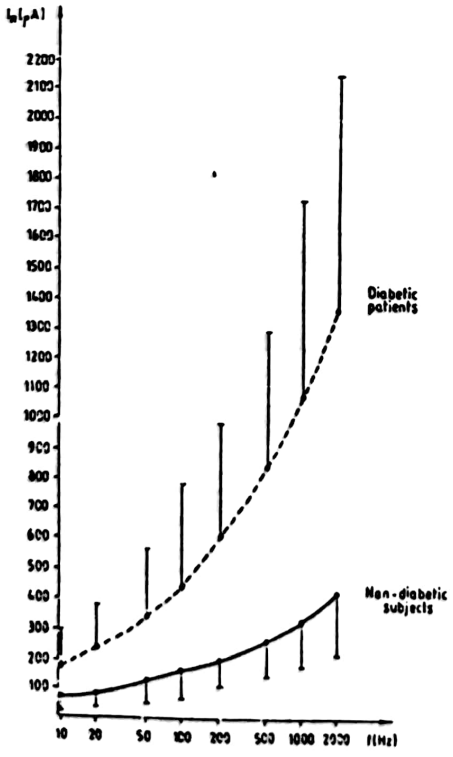


Fig. 18.2. *Din figurile A (sensibilitatea vibratorie) şi B (sensibilitatea termică) se observă o creştere a pragurilor de sensibilitate atât în tipul1, cât şi în tipul 2 de diabet. În figura C se observă că pragul de electropercepţie, apreciat la diferite frecvenţe este net crescut la diabetici faţă de nediabetici.*

Scanned with OKEN Scanner

(d) Neuropatia motorie proximală a membrelor inferioare. Este o formă mai rară de ND, caracterizată prin *amiotrofia* unor grupe musculare. Tulburarea a mai fost numită şi "poliradiculopatia diabetică" (plexul lombar fiind adeseori afectat). Tulburarea se caracterizează printr-o instalare acută sau subacută a unei astenii musculare, cu topirea muşchilor ileopsoas, cvadriceps, adductorul coapsei, uneori a muşchilor gluteali sau gastrocnemienilor, precum şi a muşchilor paravertebrali lombari. Distribuţia tulburărilor musculare este de cele mai multe ori asimetrică. Mecanismul tulburării ar putea fi legat de o poliradiculopatie lombară, sau de leziuni în cornul anterior al măduvei. Asemenea leziuni au fost observate de noi la mulţi pacienţi diabetici la care s-a efectuat examen necroptic.

(e) Mononeuropatiile. Cel mai ades afectează nervii cranieni. În ordinea frecvenţei sunt afectaţi: oculomotorul, abducensul, trohlearul şi nervul facial. Neuropatia oculomotorului se manifestă prin oftalmoplegie cu ptoză palpebrală şi micşorarea pupilei. Ochiul este deviat lateral, fiind afectate mişcările verticale şi mediale. În unele cazuri, oftalmoplegia este precedată cu câteva zile de dureri faciale. Pareza izolată de cubital, de sciatic popliteu extern sau de alte trunchiuri nervoase, este posibilă, dar rară. Uneori apare la diabetici anterior necunoscuţi, pacientul adresându-se neurologului sau oftalmologului.

Elementele esenţiale de diagnostic între mononevrite/multinevrite şi polineuropatia diabetică clasică sunt redate în tabelul 18.4.

Tabelul 18.4. *Elementele esenţiale de diagnostic diferenţial între mononevrite/multinevrite şi polineuropatia diabetică.*

Mononevrita, multinevrita	**Polinevrita**
Patogenie: de origine vasculară ischemică	Patogenie: origine metabolică
Rară	Frecventă
Atingere predominent motorie	Afectare predominent senzitivă
Asimetrică	Simetrică
Cel mai ades proximală	Distală, cu evoluţie centripetă
Instalare acută (consult neurologic)	Instalare progresivă
Evoluţie spontan favorabilă	Evoluţie lent progresivă
Histologic - degenerescenţa wallerianã şi demielinizare segmentară	Histologic - demielinizare segmentară

(f) Neuropatiile truncale. În această formă, acut sau progresiv, se instalează o durere abdominală sau truncală unilaterală. Rădăcinile toracice cele mai afectate sunt între T3 şi T12. Apare mai ales după 50 ani, la diabetici cu boala datând de mai multă vreme. În jumătate din cazuri se însoţeşte de

Scanned with OKEN Scanner

pierderi în greutate. Este uneori interpretată ca zona zoster, infarct de miocard sau compresiuni discale prin leziuni degenerative.

(g) Neuropatiile vegetative. Acestea vor fi tratate într-un capitol separat.

18.7. Anatomopatologie (123, 485, 486, 487; LP: 219)

Studiile histologice efectuate pe material bioptic sau necroptic, obţinut de la diabetici cu o durată variabilă de evoluţie a bolii (cel mai ades peste 20 ani), indică o extraordinară paletă de leziuni nervoase, înregistrate în toate categoriile de nervi, în ganglionii paravertebrali şi chiar în encefal.

Cele mai caracteristice modificări întâlnite la pacienţii diabetici ar putea fi enumerate astfel:

- scăderea densităţii fibrelor nervoase amielinice (fibrele subţiri), precum şi aspecte de degenerescenţă wallerianã a acestora. Leziunile sunt mai pronunţate în periferie şi progresează către centru (de tip *"dying back"*) (fig. 18.3);
- de-a lungul unui nerv apar procese de demielinizare segmentară cu extensie mai mare sau mai mică, asociate cu procese de degenerare axonală, cu evoluţie centripetă. Pe secţiunea nervului, acest proces de demielinizare corespunde cu scăderea numărului de manşoane mielinice, mergând până la o adevărată pustiire a nervului, ţesutul înlocuitor având un aspect fibros. Aceste leziuni corespund cel mai ades formei de neuropatie *hipoalgică*;
- paranodal sau de-a lungul nervului, pe lângă procesul de demielinizare se pot înregistra şi procese *regenerative* anarhice, întâlnite mai ales la pacienţii prezentând tipul de neuropatie *hiperalgică* (dizestezică). Durerile sunt produse de descărcările nervoase spontane din fasciculele de regenerare;
- studiul zonelor *paranodale* importante în procesul transmiterii influxului nervos (şi răspunzător, în parte, de scăderea vitezei de conducere nervoasă) indică modificări importante: procese de demielinizare şi remielinizare paranodale; disjuncţie axo-glială, manifestată prin pierderea structurilor de legătură dintre ansele de mielină, întrerupte la nivelul nodului Ranvier şi axolemă, care menţin în mod normal integritatea structurală a aparatului nodal;
- celulele Schwann prezintă, de asemenea, modificări, mergând de la hipertrofie (consecinţa excesului de apă atrasă de acumularea excesivă de sorbitol şi fructoză) şi procese vacuolare, mergând până la distrucţia lor totală.

Scanned with OKEN Scanner

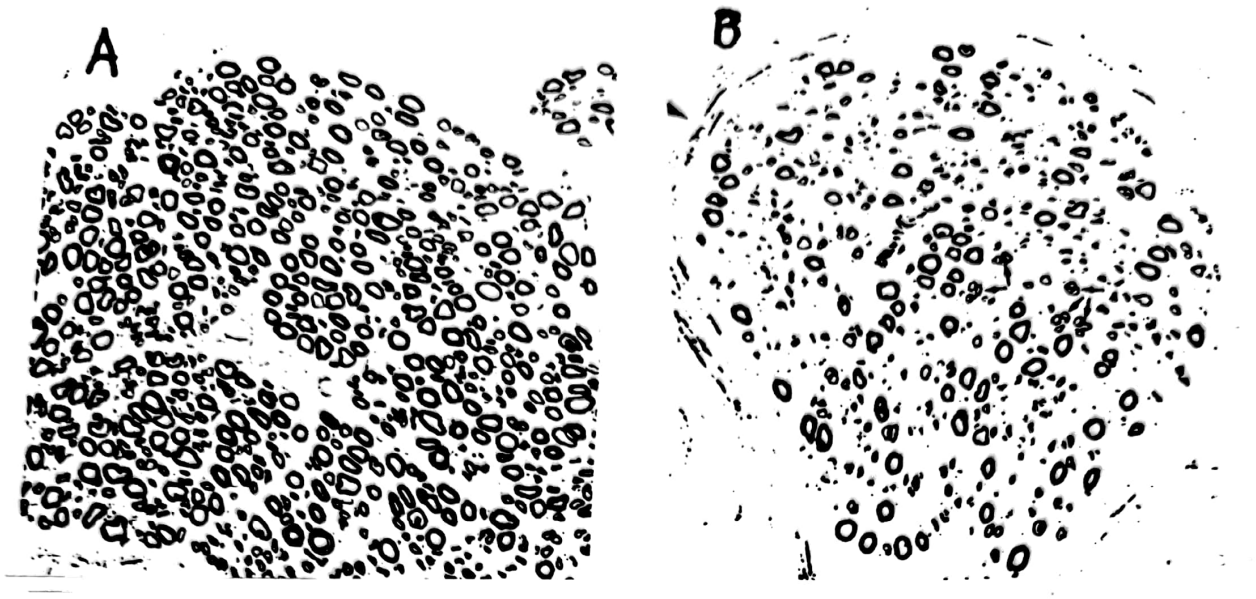


Fig. 18.3. *La o secţiune transversală prin nervul sural, faţă de normal* (A), *densitatea fibrelor mielinizate este net diminuată la pacienţii diabetici* (B)

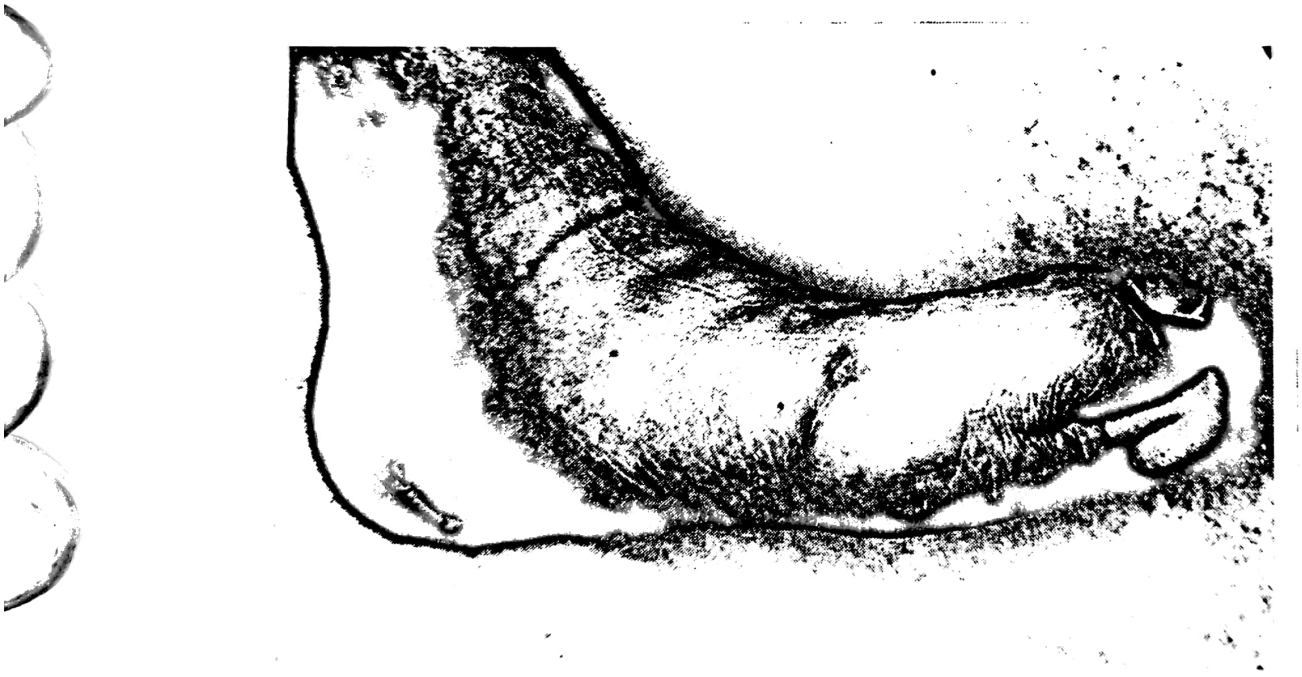


Fig. 18.4. *Aspect de picior cubic Charcot*

Una din complicaţiile majore ale neuropatiei diabetice care va fi discutată în cap. 23, este osteoartropatia diabetică, denumită şi piciorul cubic Charcot (fig.18.4). Deşi, manifestarea este la prima vedere osteoarticulară, în fapt ea ţine de tulburările trofice induse atât de neuropatia somatică (denervarea motorie a muşchilor ce susţin bolta plantară) cât şi vegetativă (de care depinde vascularizaţia nutritivă sau inervaţia glandelor sudoripare).

Scanned with OKEN Scanner

18.8. Tratamentul neuropatiei diabetice (21, 61, 70, 107, 117, 135, 161, 202, 296, 396, 430, 436, 448, 457; LP: 56, 179, 219)

O evoluţie favorabilă a neuropatiei diabetice poate fi înregistrată "spontan", numai printr-o mai bună echilibrare metabolică, condiţie indispensabilă eficienţei oricărui mijloc terapeutic, simptomatic sau etiopatogenetic. În acest sens, insulinoterapia poate fi introdusă chiar atunci când forma clinică a DZ nu impune în mod obligatoriu acest tratament.

În neuropatia diabetică hiperalgică, tratamentul este simptomatic. Se începe întotdeauna cu medicaţia antialgică obişnuită (acid acetilsalicilic, indometacin, fenilbutazonă). În caz de insucces vor fi încercate Carbamazepina (Tegretol, Finlepsin, Stazepin) de 3 ori/zi câte 200 mg sau antidepresivele triciclice de tip Imipramină (Antideprin 25 mg sau Doxepin 25 mg - câte 3 tablete/zi) ţinând cont de faptul că, intrarea lor în acţiune necesită 7-10 zile. Dezavantajul lor constă în exacerbarea hipotensiunii ortostatice şi a retenţiei urinare.

Tot în această formă au mai fost utilizate cu succes stimularea electrică transcutanată (TENS) şi electro-acupunctura. Rezultate favorabile am obţinut prin efectuarea unor cicluri a câte 12 şedinţe de electro-acupunctură, câte o şedinţă la 2 zile (LP: 74). Au fost folosite pentru electrostimulare (curent alternativ rectangular introdus prin electrozi - ace) puncte aparţinând celor 6 meridiane ce parcurg membrele inferioare, electrodul negativ (activ) fiind plasat pe punctul de tonifiere al meridianelor folosite. Distanţa dintre punctele stimulate de pe acelaşi meridian, a fost totdeauna mai mare de 20 cm. Efectele favorabile înregistrate au fost atribuite deopotrivă mecanismelor specifice stimulării punctelor utilizate precum şi a efectelor de regenerare nervoasă induse prin aplicarea curentului electric percutanat.

În ultima vreme s-a utilizat cu oarecare succes tratamentul local cu Capsaicină (un unguent iritant produs dintr-un extract de ardei iute), a cărui mecanism de acţiune este de natură reflexo-terapică.

În neuropatia diabetică hipoalgică, rezultate favorabile au fost obţinute prin ionizări ale membrelor inferioare cu Xilină 1‰ şi vitamina B1, şedinţe zilnice în serii de câte 10, care pot fi repetate la 3-6 luni.

Balneofizioterapia (mofete, băi carbogazoase, băi de plante, magnetodiaflux, ionizări, microunde, etc.) poate fi utilă cu atât mai mult cu cât ea presupune scoaterea pacientului din mediul obişnuit. Efectul de relaxare, precum şi plimbările în aer liber reprezintă factori adjuvanţi importanţi pentru pacientul aflat într-o staţiune balneară.

Vitaminoterapia (B1 şi B6) este larg utilizată, deşi eficienţa ei nu a fost încă dovedită. Efecte favorabile se pot obţine cu produsul fitoterapic

Scanned with OKEN Scanner

Neuromion care conţine cantităţi mari de mioinozitol natural, substanţe antioxidante şi vitamine din grupele B şi C. Tratamentul se începe cu 6 tablete a 0,5 g/zi, timp de 2-4 săptămâni, urmate apoi de un tratament de întreţinere de 3 tb/zi, timp de 6 luni. In câteva studiiefectuate în diferite centre din ţară, rezultate favorabile au fost înregistrate în 82% din cazuri.

Inhibitorii de aldozoreductază (Tolrestat, Ponalrestat) au o valoare incertă.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **19**

NEUROPATIA VEGETATIVĂ

19.1. Introducere (69, 222; LP: 180)

Spectrul tulburărilor induse de alterarea sistemului nervos vegetativ este extrem de mare şi greu de disociat de participarea altor componente fiziopatologice. La nivelul inimii, de exemplu, inervaţia vegetativă (simpatică şi parasimpatică) acţionează pe vasele alterate de procese micro sau macroangiopatice. În plus, acţiunea lor are loc pe fibre miocardice în care tulburările metabolice sunt mari. Toate la un loc ar trebui incluse în "*miocardopatia diabetică*", tulburare majoră care reprezintă principala cauză de deces printre diabetici.

Aceiaşi remarcă ar putea fi făcută şi pentru alte tulburări, ca de exemplu impotenţa diabeticului (unde factorii psihici sau arteriali pot juca un rol major) sau tulburările gastro-intestinale. Din motive didactice, diferitele componente patogenetice (nervoasă, vasculară, metabolică) sunt prezentate în capitole diferite.

Spectrul mare al tulburărilor neurovegetative decurge din faptul că aproape toate structurile organismului uman au o inervaţie vegetativă, uneori predominant simpatică (de exemplu, în vase), alteori predominant parasimpatică (de exemplu, cord, tub digestiv). Complexitatea problemei decurge şi din faptul că alterările simpatice şi parasimpatice nu apar totdeauna în acelaşi timp, mai vulnerabile părând a fi fibrele parasimpatice.

19.2. Neuropatia cardiacă (35, 132, 133, 163, 207, 382, 409, 464; LP: 55, 110, 111-113, 119-123, 130, 131, 141, 149, 150, 179, 196)

Cordul este supus influenţelor vagale (bradicardizante) şi simpatice (tahicardizante). Aceste influenţe sunt evidenţiabile şi în cursul respiraţiei obişnuite. Înregistrările ECG Holter pe 24 h, indică o astfel de variaţie. În cursul respiraţiei profunde şi regulate, la un ritm de 6 respiraţii pe minut, între inspir şi expir se poate produce o scădere a ritmului, care raportată la 1 minut este mai mare de 15 bătăi, putând ajunge la 20 sau 30 bătăi/min. La pacienţii diabetici scăderea ritmului este mai mică de 15, iar în cazurile de

Scanned with OKEN Scanner

neuropatie avansată (*"denervarea vegetativă a cordului"*) această variaţie lipseşte aproape total (fig. 19.1).

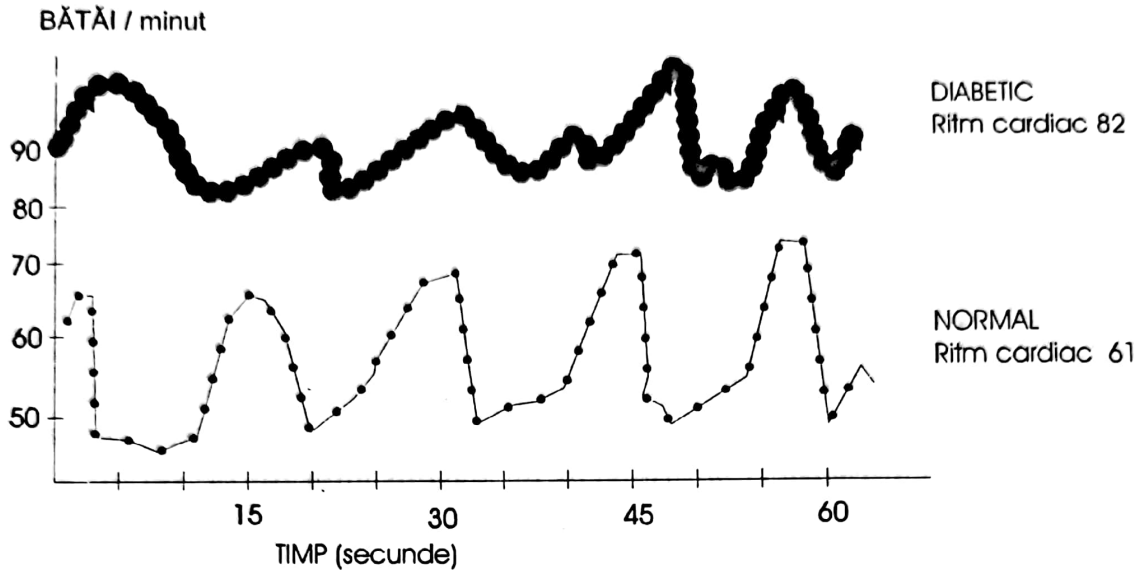


Fig. 19.1. *Scăderea marcată a variaţiei frecvenţei ritmului cardiac la un pacient diabetic faţă de un subiect normal.*

La pacienţii cu neuropatie cardiacă, semnul clinic caracteristic este tahicardia persistentă şi stabilă (tabelul 19.1).

Tabelul 19.1 *Manifestările cardio-vasculare ale neuropatiei*

Cardiace	Vasculare
Tahicardie cu ritm stabil Infarct miocardic nedureros Ischemie miocardică silenţioasă Creşterea intervalului QTc* (> 400 ms) Tulburări de ritm Moarte subită	Hipotensiune ortostatică Tulburări circulatorii cerebrale Tulburări circulatorii ale extremităţilor Edeme ale membrelor inferioare Absenţa percepţiei hipoglicemiei

* - intervalul QT corectat (c) pentru frecvenţă

Tahicardia exprimă neuropatia parasimpatică cardiacă. Întrucât inflenţa simpatică asupra ritmului cardiac este mai mică, participarea neuropatiei simpatice în determinarea ritmului cardiac final este greu de stabilit.

Neuropatia cardiacă vegetativă incipientă se manifestă prin creşterea semnificativă a ritmului cardiac *în cursul nopţii* (perioadă în care tonusul

Scanned with OKEN Scanner

vagal ar trebui să fie bine exprimat). Ea se însoţeşte şi de valori tensionale crescute ("paradoxale") în aceiaşi perioadă (semn de neuropatie vasculară).

Iniţial scăderea ritmului cardiac este mică (10-12 bătăi/min.), treptat scăzând sub 10 bătăi/min. Înainte de a fi definitivă, tulburarea poate fi intermitent mai mare sau mai mică.

Distincţia între componentele parasimpatică şi simpatică rezultă din variaţia ritmului cardiac în următoarele condiţii: pentru *parasimpatic* - manevra Valsalva, respiraţia profundă şi modificările în ortostatism; pentru *simpatic* - variaţia în ortostatism şi în cursul contracţiei izometrice a mâinilor ("*handgrip*").

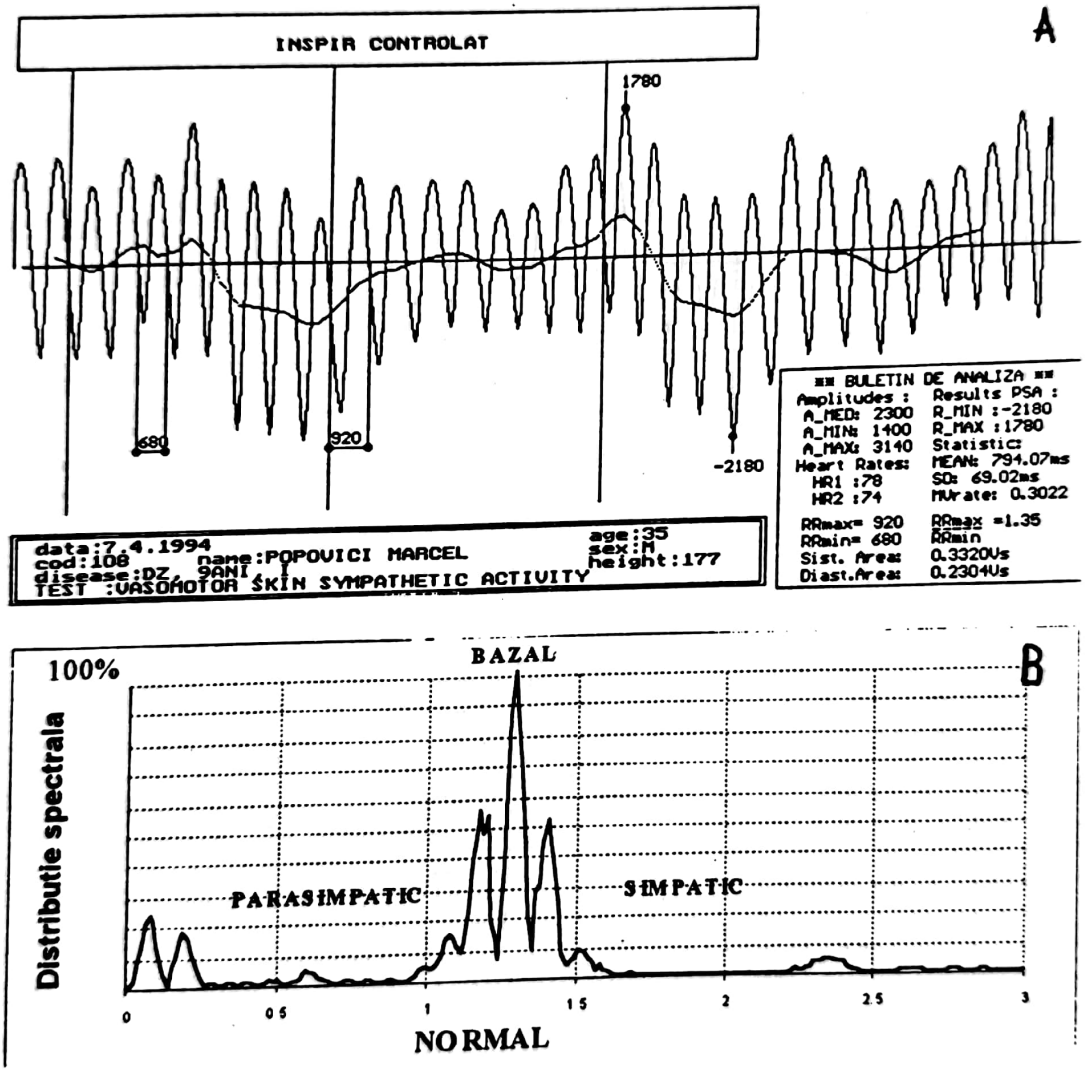


Fig. 19.2. *La normali variaţia ritmului cardiac cu respiraţia, vizibilă pe înregistrarea fotopletismografică (A), se evidenţiază prin analiza spectrală a frecvenţelor ce indică componentele simpatică şi parasimpatică (B).*

O metodă modernă de evidenţiere a alterării celor două componente vegetative a inervaţiei cardiace, constă în analiza spectrală a ritmului cardiac în cursul unei manevre de stimulare vagală (fig. 19.2) (manevra

Scanned with OKEN Scanner

Valsalva, respiraţie profundă cu realizarea unei presiuni intraaabdominale mari). Ritmul cardiac poate fi determinat prin înregistrarea ECG sau fotopletismografic. Traseul este afişat pe ecranul calculatorului, iar analiza spectrală se realizează automat, şi poate fi afişată grafic. Componenta simpatică se exprimă în frecvenţele înalte, în timp de componenta parasimpatică în frecvenţele joase.

La pacientul diabetic, frecvenţa cardiacă prezintă variaţii minime, iar analiza spectrală indică o singură componentă de frecvenţă, de regulă înaltă (fig. 19.3).

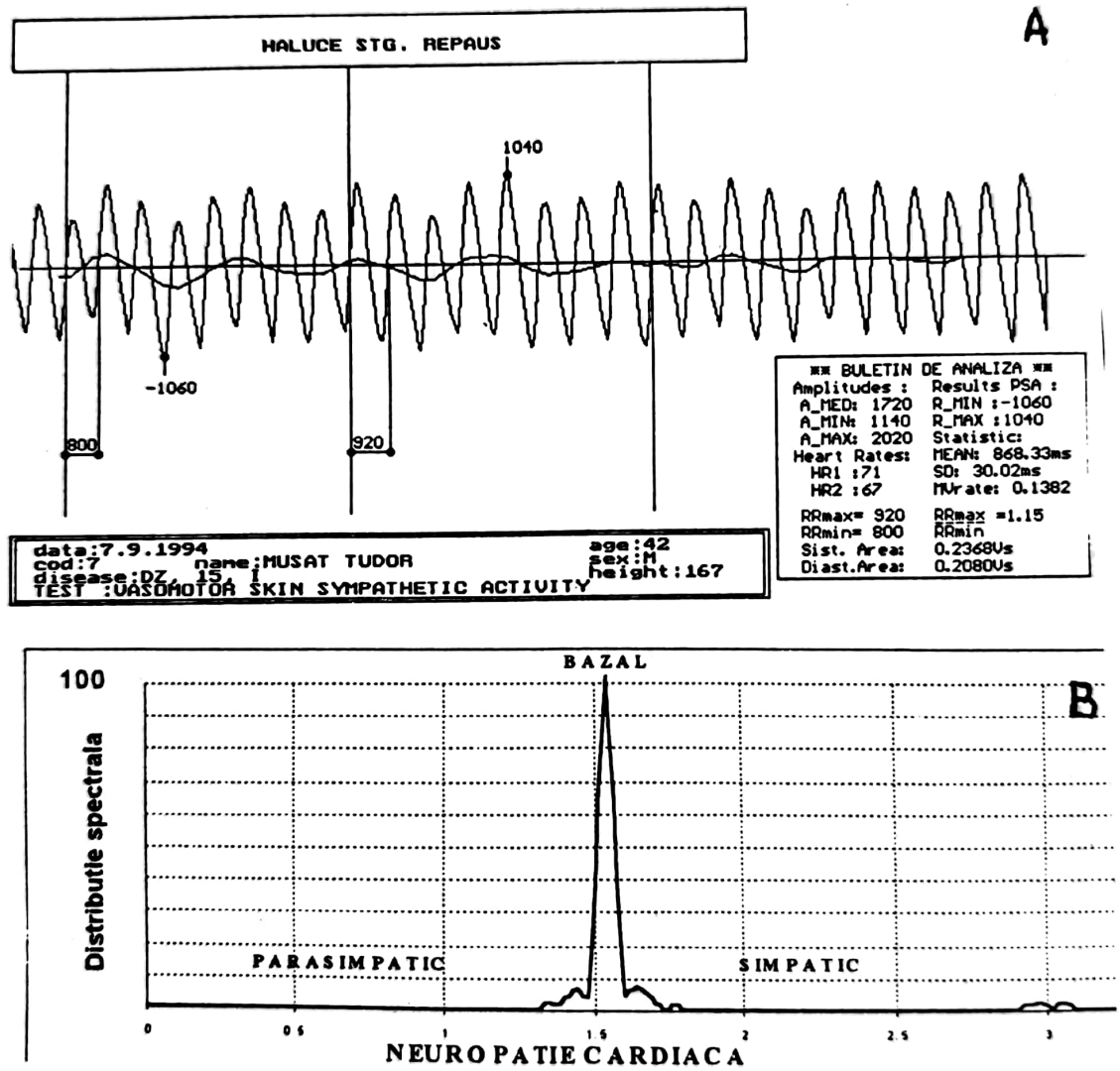


Fig. 19.3. *La pacienţii diabetici, absenţa variaţiei frecvenţei cardiace cu respiraţia (A) se traduce, la analiza spectrală a semnalelor, prin lipsa componentelor simpatică şi parasimpatică (B)*

Consecinţele neuropatiei vegetative cardiace sunt redate în tabelul 19.2

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 19.2. *Consecinţele neuropatiei cardiovasculare*

Scăderea toleranţei la efort, datorită tahicardiei persistente
Creşterea riscului anestezic
Scăderea debitului circulator în ortostatism :
• hipotensiune
• accident ischemic cerebral
• accident ischemic coronarian
Tulburări trofice ale membrelor inferioare, prin modificări vaso-motorii
Absenţa percepţiei hipoglicemiei

În apreciarea ritmului cardiac trebuie ţinut seama de efectul tahicardizant al insulinei administrate în bolus i.v. El pare a fi secundar vaso-dilataţiei periferice sau efectului de reducere a volumului plasmatic şi a întoarcerii venoase. La pacienţi cu reflexe cardiovasculare intacte, presiunea arterială este menţinută constantă, în ciuda creşterii ritmului cardiac. La pacienţii diabetici cu neuropatie vegetativă, TA poate scădea ca urmare a compensării inadecvate, ceea ce conduce la apariţia ameţelilor sau chiar a lipotimiei la trecerea în ortostatism. Aceste tulburări pot simula o hipoglicemie, situaţie greu de interpretat atât de pacient, cât şi de către medic.

Absenţa durerii de tip anginos la pacienţii cu ischemie miocaridcă acută, sau chiar la cei cu infarct miocaric este o constatare clasică. În cazuisitica noastră, această tulburare a fost înregistrată de 5 ori mai frecvent printre diabetici, decât la nediabetici. Sechelele ECG ale unui infarct necunoscut reprezintă o constatare frecventă printre pacienţii diabetici vârstnici. Studiul anatomo-patologic al cordului pacienţilor diabetici, cu sau fără infarct miocardic, pune în evidenţă frecvent alterări nervoase profunde, care se asociază însă şi cu alte modificări, fie ale vaselor, fie ale fibrei miocardice (procese degenerative sau fibrotice). Întrucât infarctul miocardic nedureros se întâlneşte uneori şi la persoane nediabetice, este logic a presupune că neuropatia diabetică este unul din factorii (probabil cel mai important) care explică acest "simptom negativ" extrem de periculos, prin neavertizarea unei complicaţii cardiovasculare severe.

Aritmiile înregistrate la pacienţii diabetici sunt mai frecvente, şi au fost puse pe seama neuropatiei diabetice. Un semn inconstant al acesteia poate fi alungirea intervalului QTc (adică corectat pentru frecvenţă), care mult mai ades depăşeşte 400 ms la diabetici.

Moartea subită (oprirea cardiacă) care survine în cursul somnului a fost şi ea corelată cu neuropatia vegetativă. Ea poate fi precipitată de o hipoglicemie nocturnă nesesizată.

Scanned with OKEN Scanner

Accidentele anestezice înregistrate mai frecvent la pacienţii cu neuropatie severă sunt atribuite, cel puţin în parte, neuropatiei cardiace. Ele pot apărea chiar la pacienţii supuşi unor intervenţii minore. Se ştie că unele anestezice (barbituricele şi halotanul) inhibă tonusul vegetativ, putând avea un efect negativ prin deprimarea centrilor respiratori.

19.3. Neuropatia vasculară (35, 55, 136, 163, 207, 382, 409, 464; LP: 175, 219)

Modificările secundare alterărilor inervaţiei simpatice a vaselor sunt redate în tabelul 19.1.

Trecerea în ortostatism este urmată de o scădere rapidă şi variabilă a TA, care este tot aşa de rapid compensată. Nu trebuie deci luată în consideraţie TA din cursul primului minut. Unii autori definesc hipotensiunea ortostatică ca o scăderea a PA > 20 mm/Hg sau > 30 mm/Hg, la 2 min. sau 3 min. de la trecerea în ortostatism. De remarcat că o scădere a PA sistolice > 20 mm/Hg poate fi asimptomatică.

Determinarea răspunsului catecolaminic plasmatic la trecerea în ortostatism indică valori variabile, atât pentru nivelurile bazale, cât şi după ortostatism. Chiar dacă ar fi accesibilă investigaţiei clinice, ea nu ar avea o valoare diagnostică mare.

Hipotensiunea posturală manifestă clinic (ameţeli, senzaţii de lipotimie sau chiar sincopă) poate fi o complicaţie severă şi invalidantă, care ţintuieşte pacientul la pat. În aceste cazuri, pacientul trebuie avertizat să se ridice lent şi să rămână aşezat la marginea patului 5-10 min. După ridicarea în picioare la marginea patului, sprijinit, trebuie să aştepte câteva minute înainte de a se deplasa prin cameră. În condiţiile în care pacientul face baie (în cadă), datorită vasodilataţiei periferice care se adaugă denervării vasculare, la ieşire pacientul poate avea o lipotimie ce se poate solda cu traumatisme sau fracturi.

În unele cazuri, ciorapii elastici înalţi pot scădea retenţia sanguină în vasele membrelor inferioare. Tratamentul cu mineralocorticosteroizi (9-α-fluorohidrocortizon - 400μg/zi) poate fi de o oarecare utilitate.

Tratamentele cu β-blocante (care ar fi indicate pentru diminuarea tahicardiei stabile) trebuie evitate.

Fără un rezultat concludent sunt tratamentele cu Indometacin, Clonidină (pentru efectul său de antagonizare periferică α2-adrenergică) sau derivaţii de ergotamină (DH-ergotoxină, 7 pic. x 3 ori/zi).

Tulburările circulatorii cerebrale se întâlnesc frecvent şi se pot manifesta în mod asemănător cu cele induse de hipotensiunea ortostatică sau

Scanned with OKEN Scanner

de ateroscleroza cerebrală. Înregistrarea modificărilor reografice în circulaţia cerebrală poate fi utilă.

Edemele membrelor inferioare pot fi secundare vasodilataţiei, şunturilor arterio-venoase şi creşterii permeabilităţii capilarelor.

Absenţa percepţiei hipoglicemiei şi a *reacţiei adrenergice* la scăderile glicemice sunt în mare măsură datorate neuropatiei vegetative. Se ştie că reacţia de creştere a hormonilor de contrareglare la apariţia hipoglicemiei (în special a catecolaminelor, care intervin cel mai rapid, în primele 2-3 minute) depinde de activarea căilor simpatice, ca urmare a stimulării centrilor hipotalamici de către scăderea glicemică. Alterarea nervilor simpatici ce inervează suprarenalele, scade mult mobilizarea catecolaminelor pe această cale. Influenţa neuropatiei asupra secreţiei de glucagon este încă discutabilă.

19.4. Tulburările de dinamică sexuală (193, 452, 485, 486, 488)

Datorită caracterului intim al actului sexual şi a rezervei pe care mulţi pacienţi o au faţă de medic (în special a celui de sex feminin), apariţia tulburărilor de dinamică sexuală a fost subestimată ca problemă medicală. La noi în ţară, nu dispunem de date care să indice frecvenţa lor reală, tipul de manifestare şi evoluţia lor în timp.

Conform unor studii efectuate în diferite ţări, tulburările de dinamică sexuală se întâlnesc la circa 40% din pacienţii cu DZ de tip 1 în primii 5 ani de boală, procentul atingând 80% atunci când durata diabetului este > 20 ani şi/sau vârsta cronologică este > 50 ani.

Tulburarea începe prin pierderea progresivă a *funcţiei erectile*, care este atribuită afectării sistemului nervos *parasimpatic*. Iniţial *orgasmul* este posibil, datorită menţinerii unei activităţi *simpatice* normale. Ulterior şi acesta dispare. Disfuncţia simpatică/parasimpatică poate conduce la *ejaculare retrogradă,* o tulburare relativ frecventă şi supărătoare. Întrucât funcţia endocrină (valorile plasmatice ale testosteronului, ale LH şi FSH) este de cele mai multe ori normală, *libidoul* poate fi păstrat multă vreme. Această categorie de pacienţi recurge cel mai ades la sprijinul medical. Înfiinţarea în unele ţări a unor centre speciale pentru diagnosticul şi tratamentul acestor tulburări, a scos la iveală numărul mare de pacienţi care acuză această "invaliditate". Succesul unui asemenea centru ţine de competenţa echipei implicate, care trebuie să trezească încrederea pacientului şi să-l facă cooperant pe tot parcursul îngrijirii. Calităţile psihologice ale membrilor colectivului de îngrijire pot fi mai importante decât cele medicale propriu-zise. Trebuie ţinut seama de impactul psihic major pe care acest diagnostic îl poate avea asupra pacientului tânăr, astfel

Scanned with OKEN Scanner

încât abordarea problemei trebuie făcută cu mult tact, asigurându-se un suport moral adecvat.

O etapă diagnostică importantă este aceea a includerii pacientului în categoria impotenţei *organice* (secundară neuropatiei diabetice sau a ocluziei arterelor genitale, determinate prin Doppler) sau în cea *psihogenă* (destul de frecventă şi în populaţia nediabetică, apreciată la circa 15-25% din bărbaţii tineri). Această din urmă formă poate fi indusă unui pacient diabetic prin răspândirea ideii că impotenţa este inevitabilă în această boală. Această afirmaţie este contrazisă de menţinerea unei activităţi sexuale normale a diabeticilor tineri, dacă boala a fost bine controlată.

Pentru determinarea impotenţei psihogene, de mare ajutor este înregistrarea pletismografică nocturnă a tumescenţei penisului, care este prezentă în această formă (fig. 19.4).

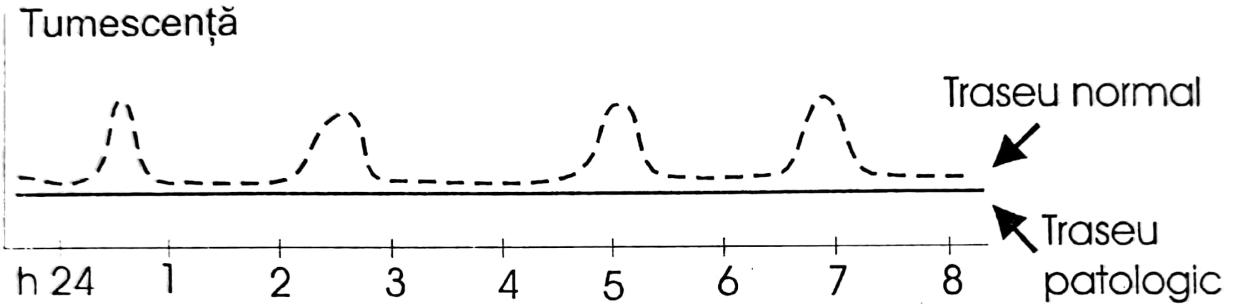


Fig. 19.4. *Traseul indicând înregistrarea tumescenţei peniene în cursul nopţii la o persoană normală* (·····) *şi la un diabetic prezentând impotenţă organică* (——).

Înregistrarea răspunsului simpatic cutanat, cules cu electrozi de suprafaţă aplicaţi pe pielea regiunii superioare a coapselor, indică prezenţa, în unele cazuri, a unei activităţi simpatice semnificative, demonstrând indirect că cel mai ades este afectat parasimpaticul.

În cursul unor investigaţii într-un cabinet de sexoterapie din Franţa, 45% din cazurile de impotenţă au fost de natură *organică* (majoritatea de tip neuropat şi mai rar, de tip arteriopat); 20% au fost impotenţe psihogene, iar în 35%, forme *mixte* (prezenţa unor semne de neuropatie sau de afectare arterială). O cauză adiţională de afectare a funcţiei sexuale o reprezintă tratamentele cu droguri hipotensoare sau hipolipemiante, deseori folosite la diabeici.

Factorii psihici identificaţi în deturnarea atenţiei de la actul sexual către grija respectării programului de tratament, incertitudinea faţă de viitor, teama de a nu transmite boala descendenţilor, pot contribui la instalarea impotenţei, atunci când survin şi tulburări funcţionale de natură nervoasă

Scanned with OKEN Scanner

sau vasculară. *Stresul* (care accentuează tonusul simpatic, ce menţine flacciditatea penianã, datorită contracturii fibrelor musculare ale corpilor cavernoşi) joacă un rol negativ.

Tratamentul impotenţei are şanse de succes în formele *incipiente* (păstrarea parţială a funcţiei erectile) şi mai ales, în formele *psihogene*. Tot în Franţa a fost conceput un program sexologic simplu (Buvat H.M., Buvat J.: *"Les rèsultats de la prise en charge d'inspiration sexologique dans l'impuissances à participation organique". Psychologie Médicale* 19: 823, 1987).

Injecţiile intracavernoase cu papaverină (80 mg) au fost înlocuite prin injecţii cu prostaglandine, cu rezultat greu de precizat. Tratamentul cu testosteron este, de regulă, ineficient sau chiar neindicat.

Folosirea unui sistem de Vaccum (realizarea erecţiei prin introducerea penisului într-un dispozitiv aspirant, cu plasarea unui inel de elastic la baza lui după obţinerea unei consistenţe peniene convenabile) pare a avea succes mai mare în SUA, decât în Europa.

Implantarea de proteze peniene de silicon este grevată de posibile complicaţii (infecţii locale), pe care însă unii pacienţii şi le asumă ca risc.

19.5. Neuropatia vezicală (484-488)

Tulburările vezicale (micţionale) la diabetici pot fi manifestarea unei *vezici neurogene* (cel mai ades), dar şi a *uropatiei obstructive* (hipertrofie sau adenom de prostată la bărbat), ultima fiind întâlnită mai frecvent la vârstnici.

Vezica neurogenă clasică se întâlneşte într-un procent relativ mic de cazuri (15% din diabeticele cu vârste mai mari de 60 ani şi în 25% dintre diabeticii cu vârstă mai mare de 60 ani şi o durată a diabetului >10 ani). O anamneză atentă însă, poate pune în evidenţă un istoric de creştere a perioadelor dintre emisiile urinare, astenia jetului urinar, o senzaţie surdă de vezică plină şi uneori de pierdere urinară involuntară sau chiar de incontinenţă urinară (urinare prin "prea plin").

Efectuarea unei cistografii micţionale demonstrează retenţia urinară. În cursul înregistrării debitului urinar, presiunea intravezicală se menţine joasă, în ciuda introducerii unei cantităţi mari de lichid, însoţită de senzaţie de urinare. Contracţia voluntară nu creşte presiunea intravezicală.

Studii sistematice efectuate la diabetici cu vârsta > 50 ani, au indicat precocitatea cu care apar unele tulburări vezicale, cu multă vreme înaintea instalării vezicii neurogene propriu-zise. În aceste stadii, urecolina (stimulant al tonusului vezical) poate fi utilă.

Scanned with OKEN Scanner

Apariţia vezicii neurogene este aproape totdeauna însoţită de tulburări de dinamică sexuală şi de alte semne de neuropatie. Diagnosticul precoce este sugerat de prezenţa a două răspunsuri pozitive la următoarele 6 întrebări concepute de Leutenegger:

1. Sunteţi oligat să vă apăsaţi abdomenul pentru a urina ?
2. Jetul urinar este slăbit ca forţă ?
3. Urinaţi mai rar ca înainte ?
4. Nevoia de a urina este însoţită de o greutate suprapubiană ?
5. Urinaţi dimineaţa cantitativ mai mult decât înainte ?
6. Aveţi senzaţie de golire incompletă a vezicii ?

Acest chestionar imaginat de Leutenegger sugerează diagnosticul tulburărilor vezicale pentru a căror confirmare se poate recurge la examenul radiologic sau ecografic, care pune în evidenţă retenţia de urină. *Debimetria* urinară (înregistrarea grafică a debitului urinar, efectuată cu un dispozitiv ce înregistrează presiunile) indică: o scădere a debitului maximal; o creştere a timpului micţional; o creştere a timpului până la fluxul maximal; o scădere a pantei micţionale şi o creştere a volumului maximal (fig. 19.5).

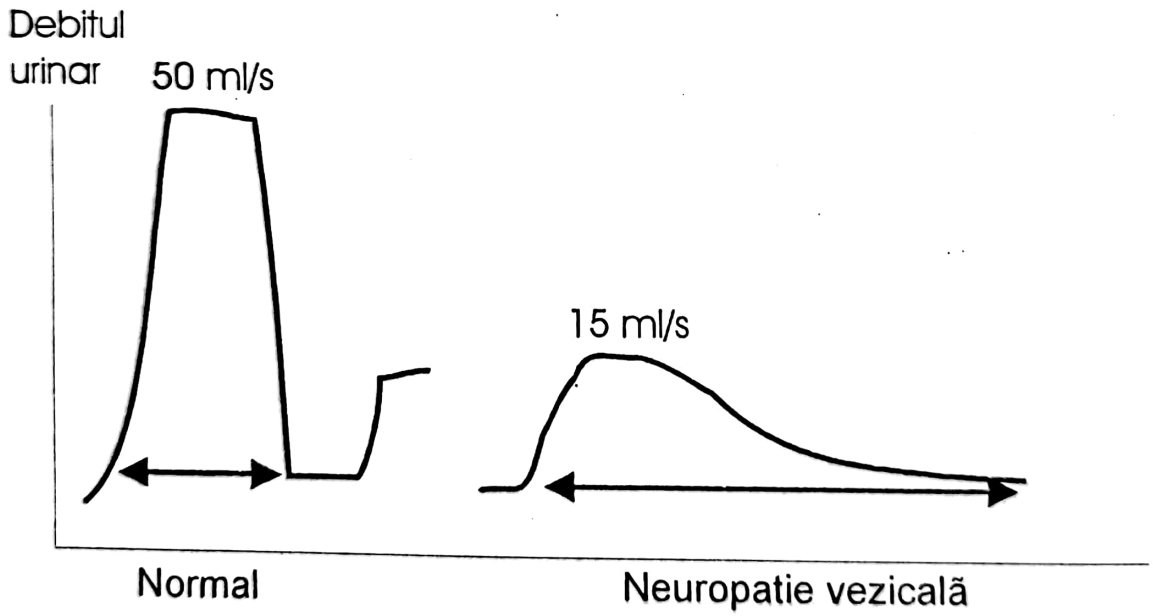


Fig. 19.5. *Înregistrarea debitului urinar/sec. indică o scădere marcată în prezenţa neuropatiei vezicale faţă de normal*

Examenul ecografic este mult mai simplu şi mai uşor de efectuat. Când reziduul urinar este mai mare de 100 ml, diagnosticul atinge 100% din cazuri. El permite, de asemenea, evidenţierea unui eventual adenom sau cancer de prostată, sau o scleroză a colului vezical.

Scanned with OKEN Scanner

Uretrocistografia (introducerea substanţei de contrast în vezică prin puncţie suprapubiană) este o metodă invazivă, care poate fi suplinită de examenul ecografic. *Cistometria* (debimetria) deja menţionată, datorită nevoii de sondare, implică un mare risc pentru infecţii urinare secundare.

Tratamentul vezicii neurogene include: rezecţia colului vezical pe cale endoscopică, cu respectarea sfincterului striat (care previne incontinenţa). Infecţiile urinare asociate vor fi tratate cu antibioticul indicat de antibiograma efectuată după urocultură.

Substanţele colinergice (urecolina, 1 tb/6 h) pot fi utile. Dimpotrivă, anticolinergicele (antropina şi atropinicele) sunt contraindicate.

Pacientul va fi sfătuit să urineze la fiecare 3 ore şi să exercite o presiune suprapubiană repetată în timp ce realizează o presiune intraabdominală crescută prin respiraţie forţată.

Nu puţini sunt pacienţii obligaţi să poarte în cursul zilei o pungă ataşată pentru a evita pierderea de urină în lenjerie.

19.6. Neuropatia digestivă (129, 155, 267, 294, 378, 460, 474; LP: 98, 219)

Afectarea inervaţiei parasimpatice (mai puţin a celei simpatice) a tubului digestiv poate duce la modificări în motilitatea esofagului (hipotonie, dischinezie), a stomacului (gastropareză), a intestinului ("diareea nocturnă"), a colonului (constipaţia cronică) sau a vezicii biliare (vezica hipotonă).

Gastropareza, denumită şi "*gastroparesis diabeticorum*", se manifestă prin hipotonie gastrică însoţită de întârzierea golirii stomacului. În cazurile extreme stomacul este mare (poate atinge nivelul crestelor iliace), aton, şi necesită pentru golire mai mult de 24 h. Pacientul acuză senzaţie de disconfort abdominal şi uneori, greţuri şi vărsături. Acestea pot fi cauză de decompensare metabolică cetoacidotică la diabeticii insulino-dependenţi sau de denutriţie, atunci când aportul alimentar devine dificil. Hipoglicemiile insulinice sunt frecvente la aceşti pacienţi, întrucât relaţia activitate insulinică-hiperglicemie postprandială se modifică profund.

Gastropareza poate răspunde la tratament cu Metoclopramid (10-20 mg/zi). Mesele acestor pacienţi vor fi fracţionate în porţii mici şi repetate. După masă se indică mici plimbări.

"*Diareea nocturnă*" este o tulburare nu foarte frecventă, dar extrem de supărătoare, necesitând spitalizări repetate datorită dezechilibrelor metabolice pe care le induce şi a denutriţiei secundare. Această tulburare trebuie diferenţiată de *steatoreea* datorată insuficienţei pancreatice, care se întâlneşte şi ea mai frecvent la pacienţii diabetici. În plus, scăderea

Scanned with OKEN Scanner

motilităţii colonului poate conduce la o "colită disbacteriană", care şi ea se poate manifesta prin diaree. Aceasta însă răspunde bine la antibioticele orale cu spectru larg.

Diareea nocturnă poate dura câteva săptămâni sau luni, depăşind rareori un an. Poate fi uşoară (3-4 scaune/zi) sau de-a dreptul invalidantă (20-30 scaune/zi). Antrenează iniţial o pierdere în greutate, după care se ajunge la o stabilitate ponderală, în ciuda persistenţei diareei. Dispare spontan, pacientul recuperând parţial greutatea pierdută în perioada activă. Biopsia jejunală indică o mucoasă normală. Se presupune că alterarea parasimpatică a colonului antrenează o retenţie crescută de apă în acest segment, fenomen predominant nocturn.

Cel mai eficient tratament rămâne administrarea zilnică a tincturii de beladonă, câte 10 picături x 3 ori/zi. Administrarea de imodium (3 tb/zi) poate fi utilă.

19.7. Neuropatia pupilară (409, 485, 486; LP: 219)

Dimensiunile pupilei sunt în totalitate controlate de fibrele vegetative. Lumina induce constricţia pupilară prin activare parasimpatică. Dimpotrivă, tonusul dilatator α-adrenergic este mobilizat de întuneric sau de stările emoţionale. La examenul iridologic (pus la punct, la noi în ţară, de dr. Ala Bondarciuc), marginile pupilei la pacienţii diabetici apar adeseori neregulate, cu preferinţă în anumite sectoare. În afara conturului neregulat al inelului intern, în regiunea "inelului autonom" (zona de convergenţă a inervaţiei simpatice şi parasimpatice ce acţionează musculatura constrictorului şi respectiv, dilatatorului pupilar) se înregistrează un aspect "destrămat", "fracţionat", uneori pe tot conturul său, alteori numai în unele zone, notate conform cifrelor de pe cadranul uni ceas.

La pacienţii insulinodependenţi se constată uneori depuneri iriene de pigment galben, care ar putea fi aglomerări glicogenice, lipide oxidate sau proteine modificate prin procesul de glicozilare.

Dimensiunile pupilei sunt, de regulă mai mici. Reacţiile de adaptare la lumină şi întunric sunt diminuate. În cazuistica noastră, asemenea modificări au fost întâlnite în peste 50% din cazuri, uneori curând după debutul bolii. În prezent există sisteme automate de înregistrare a dimensiunilor pupilare, în care răspunsul pupilar la un stimul luminos standard este măsurat automat, şi cuantificat. Înregistrarea grafică redă mai mulţi parametrii privind suprafaţa pupilelor şi timpii (comportamentul) de reacţie ai constrictorului pupilar (Fig. 19.6).

Scanned with OKEN Scanner

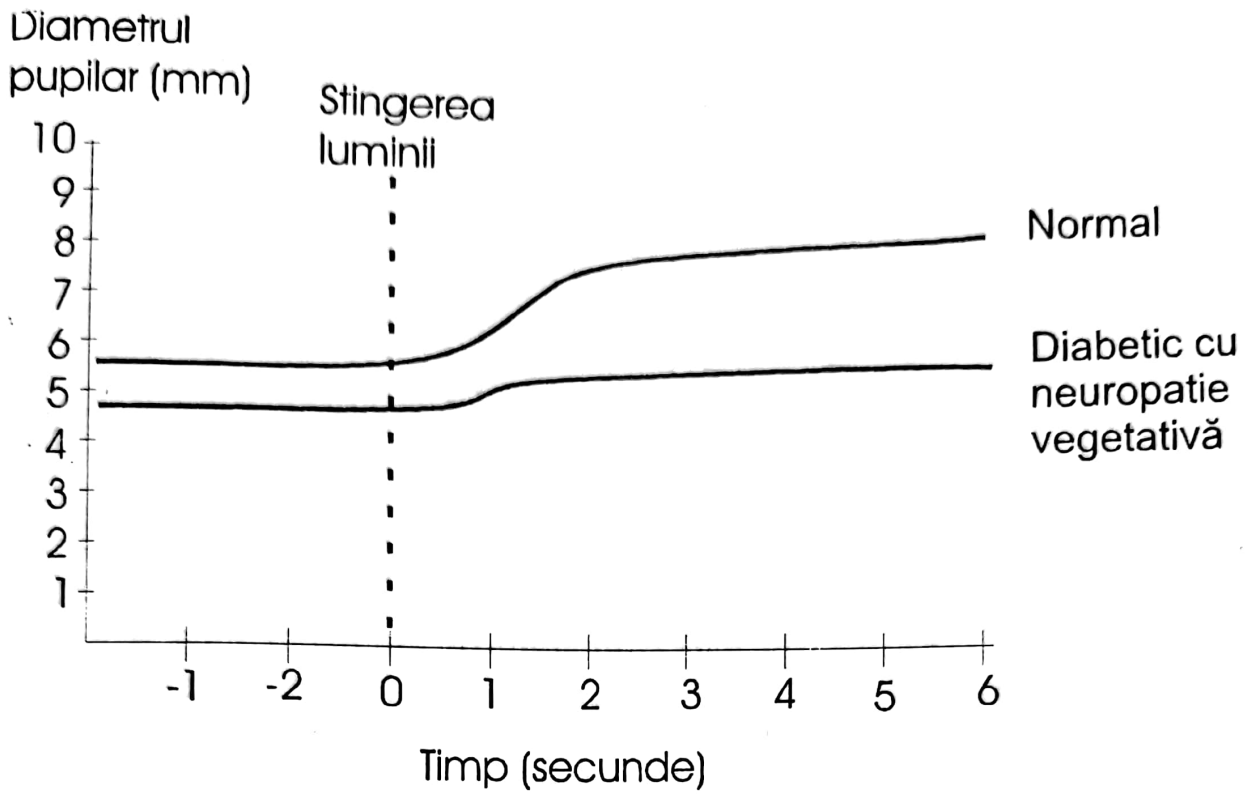


Fig. 19.6. *Reacţia de adaptare la întuneric (subiecţii normali şi la pacienţii diabetici cu neuropatie vegetativă)*

Depozitele de glicogen în stratul epitelial pigmentar al irisului poate produce îngroşarea retinei şi depigmentările stratului epitelial al irisului.

Complicaţia cea mai severă ce afectează irisul este *rubeosis iridis*, o proliferare de neovase în regiunea iriană. Iniţial, aceasta se observă pe marginea pupilei, îmbrăcând aspectul "în cirochine de strugure". Proliferările vaselor se pot extinde. Apariţia ţesutului fibros în regiunea unghiului de filtrare poate conduce la sinechie anterioară. Închiderea unghiului se poate complica cu *glaucomul neovascular*. După obstrucţia venei retiniene (cauză de glaucom în 36% din cazuri), glaucomul neovascular din diabet se află pe locul secund ca frecvenţă (32% din cazuri). Tratamentul acestor complicaţii cosntă în panfotocoagularea cu laser.

19.8. Denervarea glandelor sudoripare (460, 484, 485; LP: 219)

Glandele sudoripare sunt inervate simpatic, dar prin excepţie, mediatorul chimic este acetil-colina (inervaţie colinergică). Alterările simpatice cutanate se manifestă în special la nivelul membrelor inferioare, sub forma pielii uscate, care devine susceptibilă la tulburări trofice. În Laboratorul de Electrofiziologie al clinicii noastre am dezvoltat, împreună cu S. Prună, un sistem automat de înregistrare a "răspunsului simpatic

Scanned with OKEN Scanner

cutanat", determinat neinvaziv, cu ajutorul unor electrozi de suprafaţă. Un stimul nespecific (tactil, auditiv, dureros etc.) induce un răspuns simpatic, sub forma scăderii rezistenţei electrice cutanate, înregistrate ca o deflexiune negativă marcată. La diabeticii cu neuropatie simpatică, acest răspuns diminuă şi ulterior dispare complet (fig. 19.7).

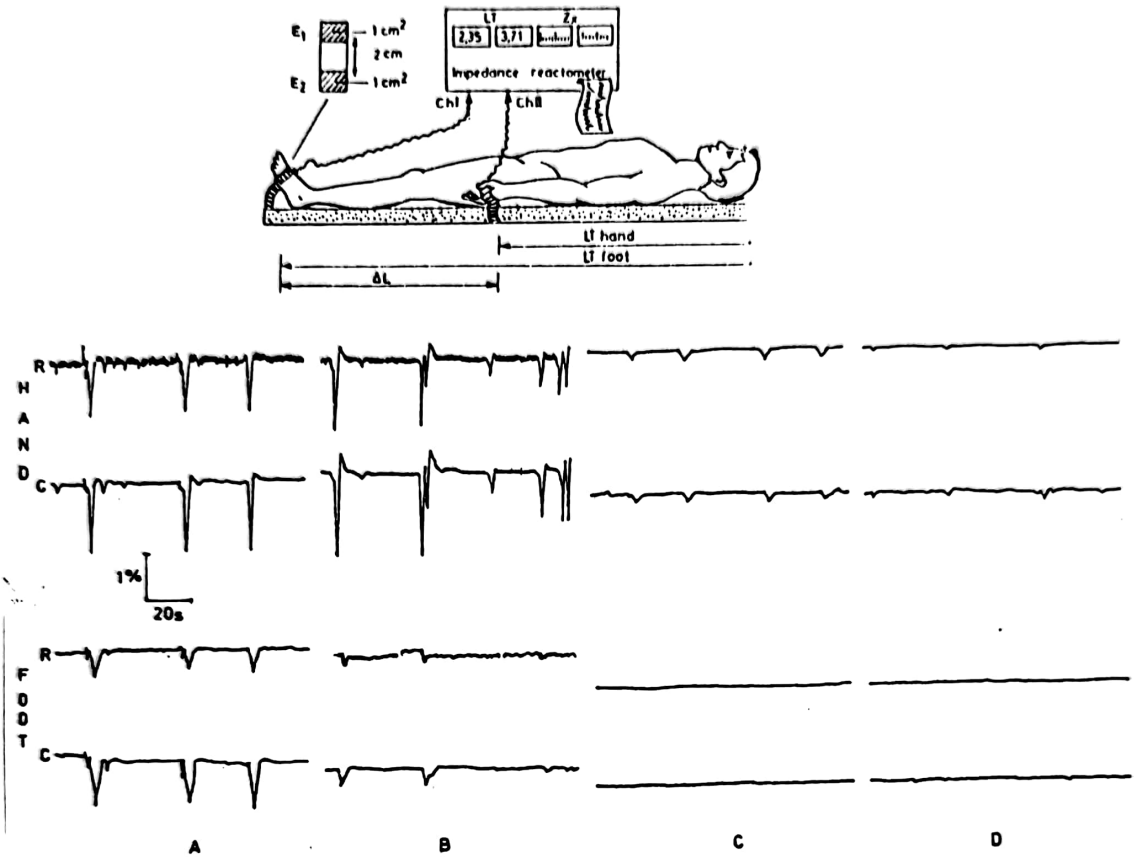


Fig. 19.7. *Înregistrarea activităţii simpatice cutanate (răspunsul electrodermal) la nivelul palmelor şi plantelor; R = componenta rezistivă; C = componenta capacitivă; A = subiect normal; B = neuropatie simpatică incipientă; C = neuropatie simpatică avansată; D = neuropatie simpatică severă (denervare totală)*

Înregistrarea simultană a răspunsului simpatic cutanat şi a reflexului vasoconstrictor (cu ajutorul fotopletismografiei) indică, de regulă, o alterare paralelă a celor doi parametri.

Pierderea răspunsului normal, după creşterea temperaturii ambientale, face parte din semnele de afectare nervoasă simpatică. Uneori, datorită alterărilor mai marcate de la membrele inferioare, în jumătatea superioară a corpului se înregistrează o transpiraţie excesivă.

Transpiraţiile postprandiale, "gustative", (descrise de Peter Watkins) sunt explicate prin creşterea termogenezei după ingestia alimentară, care stimulează pierderile calorice prin creşterea activităţii sudorale. Ele sunt diferite de congestia facială care apare după consumul de alcool la diabeticii aflaţi pe tratament cu Clorpropamid.

Temperatura cutanată poate prezenta variaţii care exprimă alterarea tonusului vasomotor.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **20**

GANGRENA DIABETICĂ (GD)

20.1. Importanţă şi frecvenţă (87, 321, 439; LP: 132, 160, 177)

Leziunile trofice ale piciorului reprezintă una dintre cele mai grave probleme medico-sociale ale diabetului, întrucât adeseori se soldează cu amputarea unui membru, invaliditate severă pentru pacient şi costisitoare pentru societate. Mai mult de jumătate din amputaţiile netraumatice ale membrului inferior sunt cauzate de diabet.

Interesul faţă de această problemă decurge din faptul că majoritatea amputaţiilor diabetice sunt *prevenibile.* În Declaraţia de la St. Vincent din 1989 s-a propus (şi în multe centre europene s-a realizat deja) o scădere cu 50% a amputaţiilor induse de diabet. Acest lucru se poate obţine relativ uşor dacă se respectă 3 condiţii: (1) inspecţia zilnică a picioarelor de către pacient (sau când acesta nu o poate face, de către membrii familiei); (2) selectarea de către medic, printr-o investigare simplă, a pacienţilor aflaţi la risc pentru această complicaţie (diabeticii cu neuropatie *hipoalgică*); (3) includerea acestor pacienţi într-un *program specific de educaţie* prin care să se prevină instalarea leziunilor trofice şi să se intervină prompt şi în mod adecvat pentru îngrijirea lor când ele totuşi au apărut.

În prima aplicaţie medicală desfăşurată în cadrul programului BlackSeaDiab, de prevenire a amputaţilor la diabetici, analiza efectuată în 7 centre provenind din 5 ţări a indicat o incidenţă a gangrenei chirurgicale (ce necesită amputaţii) variind între 5 şi 9 cazuri/1000 pacienţi/an. Această incidenţă mare exprimă absenţa programelor speciale de educaţie şi prevenire a leziunilor trofice, precum şi a serviciilor speciale de chiropodie şi de chirurgie a piciorului diabetic. Un studiu BlackSeaDiab pilot efectuat în ţara noastră demonstrează că incidenţa amputaţiilor la diabetici poate scădea cu mai mult de 50% la pacienţii incluşi în programul special de prevenire a leziunilor trofice ale piciorului. Acest program prevede o abordare chirurgicală a gangrenei diabetice în centre specializate, în care echipa de îngrijire cuprinde pe lângă chirurg, cel puţin un diabetolog şi un chiropodist.

Scanned with OKEN Scanner

20.2. Fiziopatologie (167, 485; LP: 219)

Trei factori intervin în apariţia GD (fig. 20.1), şi anume:

(1) cel mai important şi mai constant este factorul *neuropat*, reprezentat de neuropatia diabetică. Afectarea *sensibilităţii nociceptoare* (termoalgice) este factorul central în apariţia şi tolerarea unei leziuni iniţiale cauzate de factori fizici (rosătură de pantof, înţepături, tăieturi, arsuri) sau chimici. Afectarea nervoasă simpatică stă la baza tulburărilor funcţionale vasculare (dispariţia vasomotricităţii ce reglează fluxul sanguin periferic, deschiderea şunturilor arterio-venoase) având drept consecinţă *hipoxia tisulară* şi scăderea dramatică a *troficităţii ţesuturilor*. Acest proces este favorizat de alterarea ţesutului conjunctiv, dependentă în mare măsură de glicozilarea neenzimatică a proteinelor structurale;

(2) al doilea factor este cel *vascular*, reprezentat în toate cazurile de *microangiopatia diabetică*, care afectează vasele mici (sub 10 μm diametru) din toate ţesuturile, iar într-un procent mai mic (circa 15% din cazuri) de *macroangiopatia diabetică*, numită şi *arteriopatia diabetică* (descrisă la capitolul 21);

(3) al treilea factor obligatoriu, dar secundar primelor două procese, este cel *infecţios*. Leziunile cutanate, bine tolerate (datorită absenţei durerii), permit grefarea unor germeni de o mare varietate (streptococi, stafilococi, anaerobi, bacili gram negativi - *Escherichia coli*, Klebsiella, Proteus etc.), proces favorizat de sensibilitate crescută a diabeticilor pentru infecţii în general, şi la nivelul piciorului, în special.

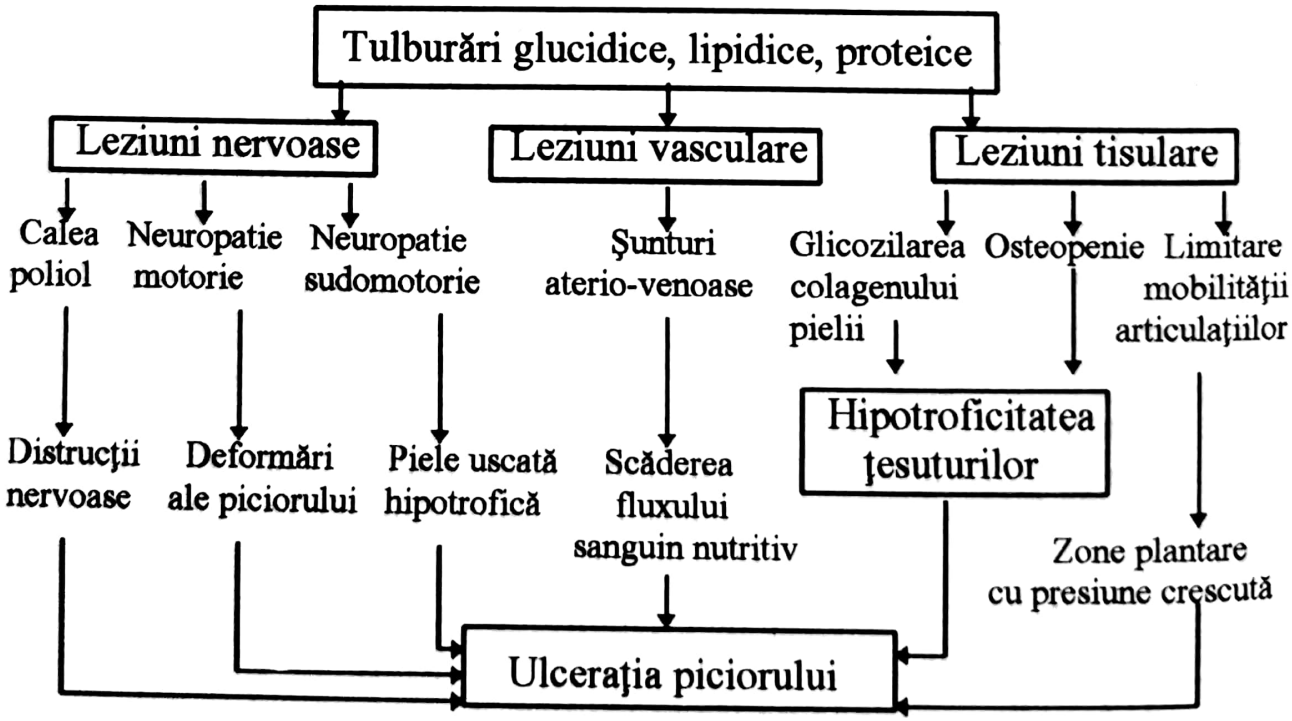


Fig. 20.1. *Meçanismele de producere a gangrenei piciorului*

Scanned with OKEN Scanner

20.3. Forme clinice (184, 485, 486; LP: 219)

Din punct de vedere al prezentării clinice se pot distinge doua forme majore:

(a) *gangrena umedă extensivă*, care se instalează relativ brusc, în urma suprainfectării unei leziuni declanşante (rosătură, tăietură, înţepătură etc.), la un pacient prezentând un grad variabil de afectare nervoasă şi/sau vasculară. Pacientul este febril, starea generală alterată, iar local procesul inflamator este impresionant: tumefierea labei piciorului cu zone de sfaceluri şi treneuri de limfangită. Indiferent de forma de diabet anterioară, stresul infecţios poate induce cetoacidoză, care introduce un factor suplimentar de gravitate şi de urgenţă. Fără o cooperare rapidă între diabetolog (care trebuie să echilibreze metabolic şi acidobazic pacientul, aflat uneori în stare de comă) şi chirurg (care trebuie să intervină de urgenţă sub acoperire antibiotică intensivă), bolnavul poate muri în comă diabetică sau în stare septicemică.

(b) *gangrena uscată* este o formă care apare mai frecvent pe fondul de ischemie cronică progresivă. Fără o leziune de continuitate evidentă la nivelul halucelui sau, mai rar, la unul din celelalte degete de la picior, sau în zona calcaneeană, ţesuturile capătă o culoare vineţiu-negricioasă, care se poate însoţi de dureri intense (când inervaţia somato-senzitivă este prezentă) sau dimpotrivă, lipsită de dureri (când sensibilitatea este mult diminuată datorită neuropatiei somato-senzitive). Evoluţia este lentă, torpidă, fără febră şi alterare a stării generale. Local, ţesuturile afectate se mortifică, iar în cazuri excepţionale (aşa cum am observat şi noi în două cazuri), când bolnavul refuză intervenţia, se poate asista la o autoamputaţie a unui deget sau chiar a piciorului. Alteori există asociate semne locale inflamatorii minore (hiperemie şi treneuri de limfangită pornind din centrul leziunii), care cedează la tratamentul antibiotic. Soluţia terapeutică este chirurgicală. Nivelul la care se intervine, însă, depinde de mai mulţi factori ce vor fi discutaţi mai departe. Colaborarea corespunzătoare medico-chirurgicală poate limita mult extensia amputaţiei.

O formă particulară de *gangrenă uscată* este *ulcerul trofic*, care apare, de regulă, la pacienţi cu circulaţie periferică bună, dar cu semne de neuropatie diabetică avansată. Localizarea ulcerului trofic poate fi *plantară* (la nivelul zonelor de presiune crescută) sau la nivelul *gambei*, în jumătatea inferioară a acesteia.

Cele două forme de gangrenă sunt, în mare măsură, superpozabile cu ceea ce s-a numit "piciorul neuropatic" şi "piciorul ischemic", ale căror particularităţi rezultă din tabelul 20.1.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20.1 *Particularităţile gangrenei diabetice de tip "neuropatic" şi "ischemic"*

Gangrena neuropată	Gangrena ischemică
- Leziuni întinse dar nedureroase - Leziuni de tip "umed" sau "uscat" - Tegumente cianotice, cu temperatură normală sau crescută - Deformări ale piciorului şi degetelor cu zone hipertrofice, asociate cu atrofia muşchilor interosoşi - Hipoestezie tactilă, algică, vibratorie - ROT absente - Turgescenţă venoasă, edeme - Puls arterial prezent	- Leziuni variabile ca extensie, dureroase - Leziuni de tip "uscat" sau "umed" - Tegumente palide sau cianotice, cu temperatură scăzută - Lipsa deformărilor osoase, unghii groase, picioarele efilate - Sensibilitate normală sau diminuată - ROT pot fi normale - Pielea uscată - Puls arterial absent
- PAs gleznă/braţ < 0,5 - Fotopletismografie: amplitudine normală sau crescută - PO_2 transcutanat pe dosul piciorului < 30 mmHg*	- PAs gleznă/braţ > 0,5 - Fotopletismografie: amplitudine scăzută sau absentă - PO_2 transcutanat > 70 mmHg

* Dacă inhalarea de oxigen 100% timp de 10 minute nu creşte PO_2 cu 10 mmHg, prognosticul chirurgical (cicatrizarea) este negativ.

20.4. Tratamentul gangrenei diabetice (87, 263, 274, 321, 439; LP: 219)

Severitatea gangrenelor este variabilă de la caz la caz. Pacientul bine educat, care se prezintă la medic imediat ce apare o leziune cutanată, poate beneficia de îngrijire locală, asociată cu tratamentul medical. Baza acestui tratament constă, pe lângă echilibrarea corespunzătoare a bolii (care necesită aproape invariabil insulinoterapie, uneori numai până la vindecarea leziunii), în tratamentul vasodilatator şi trofic general. Redăm câteva variante de tratament:

- Sulodexid (Vessel-due) - 1 fiolă/zi în perfuzie, timp de 10 zile, urmate de un tratament oral cu acelaşi produs, 2-3 tablete/zi timp de 3 luni.
- Pentoxifilin sau Trental, în perfuzia i.v. 10 zile, continuate 1-3 luni cu tratament oral.

În cazurile în care leziunile apar pe fond ischemic, se poate recurge la injectarea intraarterială (în artera femurală, la plica inghinală), a următorului amestec: Xilină 1‰, 10 ml; Trental - 1 fiola; Hemisuccinat de hidrocortizon - 1 fiola; Heparină - 5.000 U - 1 fiolă; 5 U de insulină cu acţiune rapidă şi eventual, un antibiotic cu administrare i.v. Acesta din urmă

Scanned with OKEN Scanner

trebuie asociat cu tratamentul antibiotic general ales conform antibiogramei efectuate din material recoltat din plagă, iar când osul este afectat, din zona de liză osoasă. Când antibiograma nu este disponibilă se va recurge la unul din următoarele antibiotice: Cefalexin, Cefazolin, Amoxiciclină, Ampicilină sau Oxacilin, asociate cu Metronidazol.

Ulcerele trofice plantare, apărute pe zone de presiune crescută, nu se pot vindeca dacă pacientul continuă să calce pe zona afectată, fără o protejare a acesteia. Aceasta poate fi făcută cu un dispozitiv ortopedic simplu, care să asigure contactul tălpii piciorului numai pe ţesuturile sănătoase.

Ulcerele trofice rezistente la tratamentele uzuale mai pot beneficia de metode fizice precum: radioterapia antiinflamatorie (25 r/zi, 5-7 şedinţe; microunde în şedinţe de câte 20 minute; laser-terapie atermică), toate în aplicaţie pe zona ulcerată.

Multe gangrene diabetice ajung la spital după o evoluţie îndelungată (săptămâni). Această întârziere se soldează, de cele mai multe ori, cu progresia procesului infecţios către structurile osoase. *Distrucţia osoasă*, uşor vizibilă pe radiografia piciorului, înseamnă trecerea cazului din sfera tratamentului medical, în cea a tratamentului chirurgical. În această situaţie, decizia amputaţiei (un deget sau mai multe; transmetatarsiană; gambă inferior; gambă superior sau coapsă), depinde de doi factori: (1) prezenţa sau nu a ischemiei, cicatrizarea leziunilor necesitând un nivel de minimă oxigenare tisulară (PO_2 > 50 mmHg); (2) extensia leziunilor, a căror gravitate a fost apreciată de Wagner (1987) conform criteriilor înscrise în tabelul 20.2

Tabelul 20.2. *Gradele de gravitate ale piciorului diabetic (după Wagner, 1987).*

- **Gradul 0**: Lipsa leziunilor deschise, dar prezenţa prealabilă a unor deformări osoase sau a hiperkeratozei;
- **Gradul 1**: Ulcer superficial, fără penetrare în ţesuturile profunde;
- **Gradul 2**: Extensia profundă către tendoane, oase şi articulaţii;
- **Gradul 3**: Tendinită, osteomielită, abces ori celulită profundă;
- **Gradul 4**: Gangrena unui deget de la picior sau a labei piciorului, cel mai ades asociată cu o infecţie plantară.
- **Gradul 5**: Gangrena masivă a piciorului, asociată cu leziuni articulare şi cu o infecţie a ţesuturilor moi.

În stadiile depăşind gradul 2 de gravitate, abordarea chirurgicală trebuie făcută de un chirurg familiarizat cu o patologie de acest tip şi în

Scanned with OKEN Scanner

strânsă colaborare cu medicul diabetolog, care trebuie să asigure echilibrul metabolic al bolii.

Când piciorul nu mai poate fi salvat, trebuie ştiut că o proteză plasată pe o amputaţie de gambă, chiar în treimea superioară, care menţine articulaţia genunchiului, poate fi într-o mare măsură acceptabilă. Amputaţia de coapsă, însă, ridică o problemă majoră de invaliditate. O protezare considerată bună este, de regulă, costisitoare, iar când aceasta nu este posibilă, calitatea vieţii pacientului scade considerabil.

În fine, cea mai dramatică situaţie este aceea în care, după pierderea unui picior, urmează pierderea celui de al doilea, lăsând în urmă un trunchi fără picioare, aflat în imposibilitatea de a se deplasa şi a se îngriji singur. Costul social al unei astfel de situaţii este foarte mare, mai ales dacă pacientul este relativ tânăr.

Chirurgul care se confruntă cu decizia soluţiei chirurgicale trebuie să cunoască bine două situaţii opuse ca semnificaţie: *prima*, aceea în care, în ciuda tentaţiei iniţiale pentru o amputaţie înaltă, în final, după o îngrijire chirurgicală atentă şi, de regulă, îndelungată, bolnavul părăseşte spitalul pe propriile lui picioare, eventual cu 2-3 degete amputate; *cea de a doua*, aceea în care rezistăm la insistenţele disperate ale pacientului de a efectua o intervenţie cât mai joasă, în ţesut patologic şi pe fond ischemic. Aceasta duce ulterior la a doua şi a treia intervenţie chirurgicală succesivă, ajungându-se în final, la amputaţia de coapsă.

20.5. Prevenirea gangrenei diabetice (87, 274, 321, 485; LP: 222, 223, 225)

Gangrena diabetică este o *complicaţie a mai multor complicaţii*. Apariţia ei este aproape totdeauna consecinţa unui *factor declanşator prevenibil*. Prevenirea trebuie făcută prin *buna educare* a pacienţilor. La noi, în condiţiile actuale, o educaţie sistematică (program de 5 zile, cu 10 lecţii şi demonstraţii practice) este asigurată pacienţilor cu diabet zaharat nou descoperit de tip 1. Toţi aceşti pacienţi sunt spitalizaţi. Una din şedinţele educaţiei se referă la modul de îngrijire al picioarelor (inspectarea zilnică pentru apariţia unor eventuale leziuni, schimbarea zilnică a ciorapilor, folosirea unor pantofi sau ghete confortabile, elastice; atenţie la tăiatul unghiilor, evitarea factorilor de risc vascular - fumat, sedentarism - şi prezentarea imediată la medic când apare o modificare suspectă a degetelor sau piciorului).

S-a constatat că educarea corespunzătoare a acestor pacienţi scade în mod impresionant frecvenţa acestor complicaţii. Acest lucru este realizat cel mai bine în aşa zisele **Clinici ale piciorului diabetic**, asigurate de o echipa

Scanned with OKEN Scanner

mixtă: chiropodist (asistentă medicală instruită în îngrijirea leziunilor minore: durioame, micoze subunghiale, unghii încarnate, fisuri ale picioarelor etc.), la care se asociază medicul diabetolog şi medicul chirurg.

Eficienţa maximă a echipei de prevenire şi îngrijire a GD se înregistrează atunci când din numărul mare de diabetici, sunt identificaţi pacienţii aflaţi la *risc pentru gangrenă*, datorită prezenţei unora sau mai multor factori din cei indicaţi în tabelul 20.3.

Tabelul 20.3. *Factorii de risc pentru gangrena diabetică.*

- prezenţa neuropatiei hipoalgice (cel mai simplu determinată prin folosirea unui vârf ascuţit din plastic sau metal)*
- prezenţa deformărilor articulare evidente, a piciorului plat, a zonelor de presiune plantară crescută**
- absenţa pedioaselor şi tibialelor posterioare, cu indice oscilometric scăzut sau absent în treimea inferioară a gambei; semnal fotopletismografic, cules de pe haluce, mic sau absent
- diminuarea elasticităţii ţesuturilor (datorită procesului de glicozilare a colagenului), îngroşarea pielii (limitarea sub 30 grade a flexiei dorsale a halucelui)
- capul metatarsienelor proeminent şi inadecvat acoperit de ţesut moale (determinat prin trecerea uşoară a mâinii pe talpa piciorului către degete)
- tendinţă la formare de calus
- prezenţa anterioară (sau persistentă) a unor leziuni cutanate (flictene, unghie încarnată, micoze subungheale)

* Testele de determinare cantitativă a afectării sensibilităţii sunt indicate în capitolul "Neuropatia diabetică".

** *Podografia computerizată* este o tehnică modernă, dar costisitoare, care permite înregistrarea grafică, color, a zonelor de presiune plantară crescută.

Chirurgia vasculară (*by-pass*) trebuie avută totdeauna în vedere la pacienţii cu ischemie periferică. Un exemplu tipic de gangrenă arteriopată este redată în fig. 20.2. Limitarea procesului gangrenos la doar unul sau două degete constituie un element important pentru abordarea cât mai conservativă a intervenţiei chirurgicale, în care chirurgia vasculară trebuie să ocupe un loc important. Tehnicile de permeabilizare vasculară (dezobstrucţie arterială) ori *by-pass*-ul cu

Fig. 20.2. *Aspect tipic de gangrenă uscată de tip ischemic*

Scanned with OKEN Scanner

grefă venoasă autologă, dau rezultate la fel de bune ca la pacienţii nediabetici. Gangrena neuropată, uneori impresionantă ca aspect (fig. 20.3) poate răspunde neaşteptat bine la tratamentul conservator.

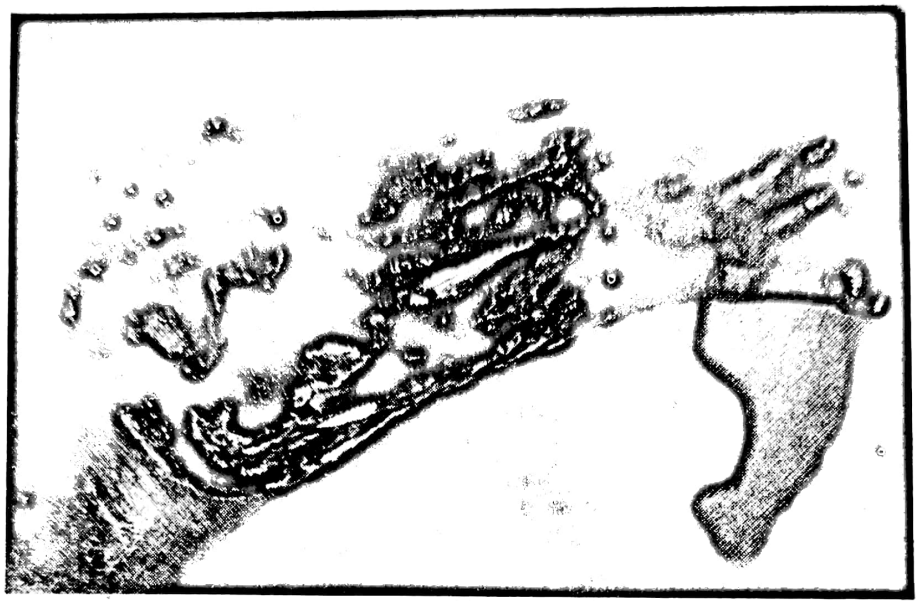


Fig. 20.3. *Aspect de gangrenă neuropată soluţionat prin grefă de piele*

20.6. Costurile gangrenei diabetice (329, 439, 485; LP: 132, 160, 177, 191)

Gangrena diabetică face parte din complicaţiile grevate de costuri mari atât medicale, cât şi sociale. Costurile directe sunt legate de spitalizările repetate, de intervenţile chirurgicale prorpriu-zise, precum şi de sistemele de protezare necesare. În afara acestora sunt de luat în consideraţie costurile sociale legate de invaliditatea creată şi de scăderea marcată a calităţii vieţii pacientului. Costurile sunt mari şi din cauza frecvenţei crescute a apariţiei unei noi gangrene, necesitând uneori amputarea bilaterală a picioarelor, moment în care intervenţia unui personal auxiliar de îngrijire devine obligatorie.

În aceste condiţii, ţinând cont de caracterul preventibil al acestei complicaţii, a cărei evitare depinde nu atât de resurse financiare suplimentare mari, ci de organizarea corespunzătoare a îngrijirii diabetului, problema trebuie să stea în permanenta atenţie a echipei de îngrijire.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 21

MACROANGIOPATIA DIABETICĂ

21.1. Frecvenţă generală (392, 477; LP: 164)

Deşi leziunile vaselor mari (≥ 1 mm diametru) se întâlnesc întotdeauna la pacienţii diabetici vârstnici, localizarea lor precum şi modul de manifestare clinică nu diferă în mod substanţial faţă de leziunile clasice de ateroscleroză. Singurele elemente caracteristice pacientului diabetic se referă la prezenţa alterărilor histologice secundare proceselor de glicozilare enzimatică şi neenzimatică, a proteinelor structurale, în special a colagenului, care reprezintă o componentă importantă a ţesutului de susţinere din jurul vaselor.

Frecvenţa mai mare a leziunilor macrovasculare la diabetici faţă de nediabetici (fig. 21.1) se datoreşte, în mare parte, prezenţei concomitente, la aceşti bolnavi, a mai multor factori de risc vascular precum: dislipidemiile, obezitatea, hipertensiunea arterială şi hiperinsulinismul. Ele se asociază şi cu alterarea concomitentă a vaselor medii (≥ 0,1 mm diametru) şi mici (sub 0,1 mm diametru).

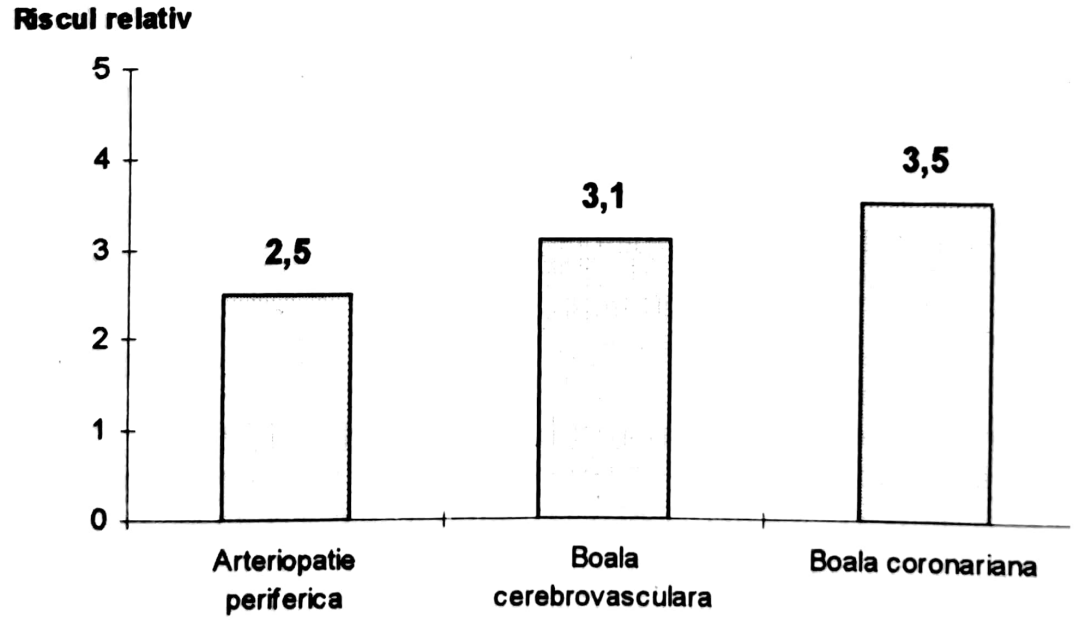


Fig. 21.1. *Riscul relativ pentru complicaţii macroangiopatice la pacienţii diabetici.*

Scanned with OKEN Scanner

Incidenţele medii anuale ale principalelor manifestări ale macroangiopatiei diabetice sunt indicate în tabelul 21.1.

Tabelul 21.1. *Incidenţa anuală medie (exprimată la 1000 persoane) a principalelor boli cardiovasculare (C.V.) la diabetici, comparativ cu nediabetici**

	Bărbaţi		Femei	
	Diabetici	Nediabetici	Diabetici	Nediabetici
Boala cardiovasculară	39,1	19,1	27,2	10,2
Moarte prin cauza C.V.	17,4	8,5	17,0	3,6
Insuficienţă cardiacă	7,6	3,5	11,4	2,2
Claudicaţie intermitentă	12,6	3,3	8,4	1,3
Infarct cerebral	4,7	1,9	6,2	1,7
Boală coronariană	24,8	14,9	17,8	6,9

* Datele provin din studiul Framingham, efectuat pe 5209 persoane urmărite timp de 20 ani, între vârstele de 30 şi 62 ani.

Datele noastre epidemiologice situează complicaţiile cardiovasculare ca prima cauză de deces la pacienţii diabetici. Primele locuri în lista cauzelor de deces înregistrat la diabeticii insulinoindependenţi sunt ocupate de infarctul miocardic acut şi accidentul vascular cerebral.

Cu toate că nefropatia diabetică este o complicaţie microvasculară, considerată a se asocia mai frecvent cu tipul 1 de DZ, în ultima vreme s-a atras atenţia asupra frecvenţei cu care microalbuminuria se întâlneşte la pacienţii prezentând leziuni macrovasculare. O corelaţie pozitivă s-a evidenţiat între eliminarea crescută de albumină urinară şi mortalitatea prin boală vasculară coronariană sau cerebrovasculară. Pentru acest motiv prezenţa microalbuminuriei tinde a fi considerată un indicator al alterărilor vasculare în general, chiar dacă ea este nelipsită în afectarea renală.

Deşi oricare vas mare poate prezenta leziuni aterosclerotice (care sunt aproape identice ca aspect şi localizare cu cele nediabetice), în cele ce urmează ne vom referi la principalele 3 localizări: coronariană, periferică (membrele inferioare) şi cerebrală.

21.2. Macroangiopatia coronariană (34, 100, 128, 153, 187, 192, 250, 268, 278, 357, 367, 383, 445, 477; LP: 164, 172, 212)

Frecvenţa leziunilor macroangiopatice coronariene depinde de:

(1) criteriile de diagnostic folosite: anamneză, modificări EKG, angiografie coronariană ;

Scanned with OKEN Scanner

(2) caracteristicile demografice ale populaţiei diabetice studiate: vârsta actuală, vârsta la debutul diabetului, vechimea bolii, tipul de diabet şi gradul de echilibru metabolic al acestuia.

Studiul prevalenţei bolii coronariene la diabetici (infarct miocardic, cardiopatie ischemică cronică dureroasă sau nedureroasă) indică următoarele caracteristici faţă de persoanele nediabetice: apare de 2-3 ori mai frecvent la pacienţii de aceiaşi vârstă; apare la o vârstă mai tânără (în general cu 7-10 ani); riscul relativ al mortalităţii cardiovasculare este de 2-3 ori mai mare.

- ***Infarctul miocardic la diabetici***

Caracteristicile principale ale acestuia sunt trei:

(1) frecvenţa mai mare;

(2) absenţa simptomatologiei dureroase caracteristice (în cca 80% din cazuri), datorată prezenţei neuropatiei diabetice asociate;

(3) la o extensie egală a zonei infarctizate, o mortalitate mai mare (datorată frecvenţei crescute a tulburărilor de ritm şi a insuficienţei cardiace congestive) faţă de nediabetici, consecinţă a prezenţei *miocardopatiei diabetice* şi a *neuropatiei diabetice* asociate.

Există cazuri în care diabetul este descoperit cu ocazia infarctului. Distincţia dintre un diabet pauci-simptomatic şi o reacţie hiperglicemică indusă în momentul infarctizării, poate fi făcută pe baza determinării hemoglobinei glicozilate, care în primul caz este crescută, iar în situaţia din urmă, normală.

Atitudinea terapeutică va fi cea descrisă la capitolul infarctul miocardic nediabetic, la care trebuie adăugat controlul corespunzător al diabetului, recurgând, dacă este necesar, la tratamentul cu insulină. În această eventualitate trebuie ştiut că o hipoglicemie terapeutică poate precipita un nou accident coronarian. Mai trebuie ştiut, că *by-pass*-ul coronarian, este la fel de indicat la pacientul diabetic ca şi la cel nediabetic, rezultatele fiind identice.

- ***Moartea subită***

Acest accident se întâlneşte mai frecvent la diabetici faţă de nediabetici fie datorită instalării unui infarct miocardic atipic, fie datorită unor tulburări de ritm (precipitate de ischemie pe fondul miocardiopatiei diabetice şi a neuropatiei diabetice).

Trebuie menţionat că suferinţa cordului la persoanele diabetice este consecinţa intricării variabile a următorilor patru factori: *macroangiopatia*

Scanned with OKEN Scanner

(ateroscleroza şi tromboza arterelor coronare principale, cu manifestările clasice - infarctul de miocard, cardiopatia cronică dureroasă şi nedureroasă); *microangiopatia* (afectarea vaselor cu diametrul sub 10 μm); *neuropatia diabetică vegetativă* (simpatică şi parasimpatică) şi *miocardopatia dismetabolică* (consecinţa glicozilării enzimatice şi neenzimatice a structurilor miocardice şi colagenice de susţinere, asociată cu modificări diselectrolitice complexe, precum şi cu alterarea metabolismului energetic din muşchiul cardiac).

Miocardopatia dismetabolică poate fi pusă în evidenţă prin ecocardiografie care permite evidenţierea alungirii timpului de relaxare a ventriculului, creşterea presiunii intraventriculare la sfârşitul diastolei, creşterea indicelui de rigiditate a miocardului şi mai ales, scăderii umplerii ventriculare în cursul efortului. Toate acestea explică scăderea capacităţii de efort a pacientului diabetic, precum şi frecvenţa mare a decompensărilor cardiace la pacienţii cu fistule arteriovenoase necesare dializei.

21.3. Arteriopatia membrelor inferioare (33, 392, 445, 486, 488; LP: 191)

Este o complicaţie vasculară, de regulă unilaterală, dar care poate fi şi bilaterală. De prezenţa ei depinde prognosticul unei gangrene diabetice, tratamentul conservator medical fiind de cele mai multe ori ineficient.

Particularităţile arteriopatiei diabetice sunt următoarele:

- apare de două ori mai frecvent la diabetici faţă de nediabetici, iar dintre aceştia mai frecvent la fumători decât la nefumători;
- raportul de frecvenţă între bărbaţi/femei, care la arteriopatia aterosclerotică este de 5/1, la diabetici scade la 3/1;
- în cele mai multe cazuri claudicaţia intermitentă întâlnită în arteriopatia aterosclerotică, este rară la pacienţii diabetici datorită asocierii cu neuropatia diabetică;
- macroangiopatia se asociază cu leziuni extinse în arteriole, precum şi în vasele mai mici. Totuşi, în cazurile în care vasele mari sunt permeabile (pedioasa şi tibiala posterioară palpabile), prezenţa leziunilor trofice cutanate trebuie atribuită nu *ischemiei,* ci *neuropatiei.* Pe specimene histologice prelevate de la pacienţii amputaţi, ocluziile microvasculare nu se întâlnesc mult mai frecvent la diabetici faţă de nediabetici. Singura modificare microvasculară mai frecventă la diabetici este îngroşarea membranei bazale a capilarelor (cca. 2500 Å la diabetici v.s., cca 1100 Å la nediabetici).

Scanned with OKEN Scanner

Frecvenţa crescută a *mediocalcinozei* (calcifierea netă a pereţilor arterei pedioase sau a altor artere, inclusiv a arterelor mari intraabdominale) este o constatare a cărei explicaţie este nesatisfăcătoare.

Investigarea unui pacient cu arteriopatie diabetică trebuie să includă pe lângă examenul clinic detaliat al arterelor (palpare şi auscultaţie) şi următoarele examene paraclinice: radiografie abdominală laterală (pentru vizualizarea unei eventuale calcifieri a tunicii medii a vaselor mari sau a anevrismelor aortice calcificate); măsurarea presiunii arteriale la nivelul gleznei prin metoda Doppler; ultrasonografia Doppler pentru vizualizarea arterelor abdominale; presiunea digitală sistolică (prin metoda pletismografiei: valori normale > 20 mmHg) sau a fluxului sanguin digital (prin metoda fotopletismografiei); determinarea transcutanată a presiunii parţiale a O_2 (care indică gradul ischemiei) şi arteriografia vaselor membrului inferior (investigaţie esenţială pentru precizarea sediului şi extinderii leziunii obliterante, fiind obligatorie la pacienţii ce urmează a fi supuşi unei intervenţii de revascularizare).

În ultima vreme, utilizarea dispozitivelor de tip Doppler permite o adevărată "biopsie ultrasonică" care poate pune în evidenţă modificările morfologice, apreciate cantitativ şi calitativ. Cu ajutorul ei poate fi urmărită evoluţia leziunilor pe baza unor imagini cu mare rezoluţie. Cel mai bine pot fi urmărite vasele mari, la bifurcaţia carotidei sau femuralei. Tehnica permite analiza intimei, mediei şi adventicei, chiar dacă apariţia ultrasonografică a imaginilor nu este total superpozabilă cu identificarea histologică.

Clasele histologice ce definesc progresia leziunilor degenerative vasculare sunt: I - cele trei straturi vasculare (intima, media şi adventicea sunt separate şi fără discontinuităţi); II - fragmentarea intimei; III - granularea intimei (care devine ecogenă); IV - apariţia plăcilor ateromatoase, fără modificări hemodinamice. Creşterea în grosime a peretelui vascular se realizează prin îngroşarea şi deformarea tuturor straturilor; V - apariţia în plus a stenozelor, cu modificarea fluxului sanguin; VI - prezenţa plăcilor stenozante însoţite de simptome (coronariene, cerebrale, periferice).

Tratamentul unei ateriopatii diabetice este, după caz, medical sau chirurgical. Tratamentul medical include administrarea unor substanţe vasodilatatorii de tipul Sulodexid (substanţă macromoleculară de natură biologică, care se administrează în perfuzii i.v. sau i.m. - timp de 10 zile câte o fiolă, urmate de tratament oral cu 3 tablete pe zi timp de 3 luni), Pentoxifilin sau Trental, după aceiaşi schemă. Se asociază medicaţia antiagregantă plachetară (Aspirină 300 mg/zi sau Dipiridamol 75mg × 3/zi).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul chirurgical, la pacienţii fără gangrenă diabetică constă în tehnicile clasice de revascularizare. Simpatectomia lombară nu este indicată.

Un element esenţial în arteriopatia diabetică este evitarea cu orice preţ a instalării leziunilor trofice. Aceasta datorită faptului că în arteriopatia diabetică însoţită de gangrenă, singura soluţie terapeutică este amputaţia în ţesut sănătos şi bine vascularizat. Încercarea de a limita extensia amputaţiei se soldează de cele mai multe ori, datorită lipsei de cicatrizare a plăgii operatorii, cu o nouă intervenţie la un nivel mai înalt, ajungându-se în final la invalidanta amputaţie de coapsă.

21.4. Boala arterelor cerebrale (34, 275, 392, 445, 484, 486, 487; LP: 11, 206, 219)

Accidentul vascular cerebral se întâlneşte de 3 ori mai frecvent la diabetici decât la nediabetici, inducând o mortalitate crescută. Frecvenţa creşte cu vârsta, cu durata diabetului, cu prezenţa hipertensiunii arteriale şi cu gradul dezechilibrului metabolic. Se întâlneşte ceva mai frecvent la femei decât la bărbaţi.

Leziunea cea mai frecventă este reprezentată de *infarctul cerebral* datorat ocluziei vaselor mici penetrante pornind din arterele cerebrale şi artera bazilară. Există o formă cu infarctizări mici, dar multiple, care se manifestă printr-o deteriorare progresivă a funcţiilor cerebrale, manifestat prin sindrom pseudo-cerebelos.

Hemoragia cerebrală se întâlneşte cu o frecvenţă mai mică decât infarctul cerebral, dar are o gravitate mai mare.

Leziunile histologice particulare vaselor diabeticului sunt: proliferarea celulelor endoteliale din artere şi arteriole, precum şi îngroşarea membranei bazale a capilarelor.

Ca şi în cazul infarctului de miocard, accidentul vascular cerebral acut poate fi o complicaţie revelatoare a diabetului zaharat, necunoscută anterior şi netratată. La aceşti pacienţi (spre deosebire de hiperglicemiile tranzitorii, reacţionale), hemoglobina glicozilată este crescută, semn că diabetul datează de mai multă vreme.

Investigaţiile paraclinice (tomografia computerizată, rezonanţa magnetică nucleară, ultrasonografia Doppler a vaselor gâtului sau cea transcraniană, precum şi angiografia vaselor pornind din arcul aortic) permit numai precizarea localizării şi extinderii leziunilor, fără un beneficiu real în stabilirea atitudinii terapeutice care este identică cu cea adoptată în accidentul vascular cerebral obişnuit.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **22**

MANIFESTĂRILE CUTANATE ŞI BUCO-LINGUALE ALE DIABETULUI

22.1. Introducere

Inspecţia atentă a pielii pacienţilor diabetici în cursul evoluţiei bolii, evidenţiază modificări mai mult sau mai puţin caracteristice, care pe o durată de 20 de ani, afectează, în experienţa noastră, 73% din pacienţi. Leziunile cutanate sunt extrem de polimorfe şi se datoresc scăderii troficităţii acestui organ, în mod normal bine inervat şi vascularizat.

O parte dintre leziunile cutanate întâlnite în diabet sunt descrise în capitolul 20. Factorii etiopatogenetici ai leziunilor cutanate includ modificări vasculare (microangiopatie, cu îngroşarea membranei bazale a capilarelor), nervoase (neuropatie vegetativă: vasculară, cu modificarea raportului între fluxurile sanguine, termogenic şi nutritiv, sau sudo-motorie, manifestată prin hiperhidroză sau piele uscată), de structură a moleculelor colagenice ce alcătuiesc trama de susţinere a pielii (glicozilare enzimatică şi neenzimatică a proteinelor), precum şi alterarea mecanismelor imune de apărare, datorate modificărilor biochimice şi acidobazice specifice bolii.

În cele ce urmează ne vom referi la cele mai importante leziuni dintre cele indicate în tabelul 22.1 şi care nu au fost prezentate în alte capitole.

Tabelul 22.1 *Leziunile cutanate întâlnite în diabetul zaharat*

- *Tulburări colagenice*: necrobioza lipoidică; granulomul inelar; scleroderma diabeticorum; pielea ceroasă.
- *Tulburări în metabolismul local*: bulele diabetice; rubeoza; dermopatia diabetică; *achantosis nigricans*; pruritul generalizat; eritrasma; vitiligo; sclerodermia.
- *Tulburări de tip neuropat*: ulcerul trofic; gangrena arteriopată; hiperhidroza sau anhidroza; durinoamele; osteoporoza; piciorul Charcot.
- *Reacţii secundare la tratament*: alergie insulinică; lipodistrofie; reacţii alergice la medicaţie orală.
- *Tulburări metabolice*: xantomatoza; *porfiria cutanea tarda*; hemocromatoza.
- *Infecţii cutanate*: microbiene sau candidozice.
- *Leziuni buco-linguale:* lichenul plan; glosodinia.

Scanned with OKEN Scanner

22.2. Tulburările colagenice (485, 486; LP: 219)

(a) *Necrobioza lipoidică* - este o tulburare întâlnită aproape exclusiv în diabet. Leziunile tipice se manifestă prin placarde ovoide, cu contur regulat, violaceu şi indurat, iar în centru o zonă depresivă atrofică, gălbuie - datorită depunerilor lipidice. Localizarea cea mai frecventă este pretibială. Leziunile pot fi unice sau multiple. Uneori se pot ulcera. De multe ori simptomele subiective lipsesc, leziunile constituind pentru pacient o problemă mai mult estetică decât medicală, cu atât mai mult cu cât ea se înregistrează mai frecvent la femei.

În funcţie de aspectul leziunii, pot predomina modificările "necrobiotice" sau "granulomatoase". Histologic, se remarcă o atrofiere cutanată, o necroză hialină a fibrelor de colagen şi o bogaţie de limfocite, sugerând etiopatogenetic o vasculopatie autoimună. Fibroblaştii secretă un colagen anormal de rezistent la acţiunea colagenazei.

Remisia spontană se întâlneşte în circa 20% din cazuri. Corticoterapia locală atenuează reacţia inflamatorie locală şi progresia leziunilor. Excizia chirurgicală nu s-a dovedit a fi eficientă. Tratamentul este local (unguente corticoide) sau general (cu antiinflamatoare).

(b) *Granulomul inelar* - se întâlneşte mai frecvent decât necrobioza lipoidică. El se manifestă sub forma unor noduli bine delimitaţi, acoperiţi de un epiteliu roşiatic, grupaţi în inele care se lărgesc, atingând dimensiuni de la 5 mm la 5 cm. Sediile preferenţiale al leziunilor sunt: feţele dorsale şi laterale ale degetelor, dosul piciorului şi degetele de la mâini. Leziunile papuloase se dezvoltă centrifug, pe parcursul a mai multor luni. Ulcerarea leziunilor este rară.

Leziunile localizate se înregistrează mai frecvent la copii şi tineri, în special de sex feminin. Din punct de vedere histologic, leziunile se aseamănă mult cu cele din necrobioza lipoidică, cu care se confundă uneori. Totuşi, în aceste cazuri degenerarea colagenică este practic absentă, leziunile conţinând cantităţi mari de mucină. Se presupune că mecanismul apariţei lor este de natură autoimună. De altfel, şi tratamentul lor este asemănător.

(c) *Scleroderma diabeticorum* - se manifestă printr-o indurare marcată a pielii, cu predilecţie în zonele dorsală superioară, ceafă şi umeri. Când leziunile sunt extinse pot limita mişcările în articulaţiile adiacente. Afectează mai frecvent bărbaţii de vârstă medie, indiferent de tipul bolii, dar mai frecvent după mai mulţi ani de evoluţie a ei.

Histologic se constată o îngroşare marcată a dermului (de 3-4 ori grosimea normală), datorită unor fascicule mari de colagen împăstate cu acid hialuronic. Cauza este necunoscută iar tratamentul nespecific.

(d) *Pielea ceroasă* sau "pielea groasă" - (care nu poate fi ciupită) este o tulburare care limitează mobilitatea articulară. Semnul rugăciunii

Scanned with OKEN Scanner

este prezent(vezi cap. 23). Cauza ar putea fi legată de glicozilarea excesivă a colagenului, care duce la îngroşarea marcată a pielii.

22.3. Tulburări în metabolismul local (485, 486; LP: 219)

(a) *Buloza diabetică* - este o leziune cutanată destul de frecventă la diabetici. Ea se manifestă prin apariţia bruscă şi spontană a unor flictene pline cu un lichid aseptic, slab opalescent, fără elemente inflamatorii. Cel mai ades apare la degetele de la picioare. Leziunea este sub-epidermică, realizată prin clivajul *laminei lucida.* Numărul veziculelor este variabil, iar diametrul poate atinge 4-5 cm. De multe ori simptomele locale lipsesc. Decaparea foiţei externe a flictenei, urmată de scurgerea lichidului şi aplicarea locală de talc sulfamidat, duce rapid la vindecare, fără a lăsa cicatrice. Uneori, leziunile apar în câteva pusee. Suprainfectarea acestor leziuni poate sta la baza unei gangrene diabetice.

(b) *Rubeoza facială* - apare mai frecvent la persoanele blonde şi se manifestă printr-o hiperemie sau eritem cutanat, care se datoreşte incapacităţii vaselor dermice de a realiza o vasoconstricţie normală. Este atribuită, fie neuropatiei vegetative, fie microangiopatiei vaselor cutanate.

(c) *Dermopatia diabetică* - denumită şi "petele pigmentare pretibiale", este cea mai frecventă complicaţie cutanată a diabetului zaharat. Fiind nedureroase, nu sunt luate în seamă nici de pacient, nici de către medic. Evoluţia acestor leziuni este relativ asemănătoare: iniţial apare o zonă epidermică hiperemică, care prezintă la examenul histologic infiltrate limfo-histiocitare şi extravazat eritrocitar. Leziunile au 0,5-1 cm diametru, mai proeminente, nedureroase, care ulterior evoluează către rezoluţie, lăsând în urmă o zonă atrofică, hiperpigmentară, în care histologic se evidenţiază o îngroşare a membranei bazale a capilarelor cu glicoproteine şi uneori hemosiderină. Leziunile apar mai frecvent la nivelul gambelor, dar pot fi observate uneori şi în alte regiuni ale corpului. Evoluează uneori în pusee, lăsând în urma lor zonele atrofice hiperpigmentate.

(d) *Achantosis nigricans* - este o tulburare cutanată care însoţeşte sindromul insulinorezistenţei (vezi cap. 12) şi se manifestă, la nivelul pielii, prin prezenţa unor zone confluente de îngroşare epidermică cu aspect brun, localizate în special la nivelul pliurilor. Histologic, corespund unui proces de hiperkeratoză şi papilomatoză hiperpigmentată. Întrucât apar la pacienţi cu insulinorezistenţă, şi în prezenţa unor concentraţii plasmatice crescute de insulină, acţiunea mitogenă a acesteia a fost implicată în mecanismul de apariţie al leziunilor. Excesul de proinsulină sau de peptid C ar putea juca şi el un rol.

(e) *Pruritul generalizat* - se întâlneşte mai frecvent la diabeticul vârstnic (echivalentul pruritului senil), şi este predictibil la pacienţii cu

Scanned with OKEN Scanner

insuficienţă renală cronică. Se înregistrează uneori şi la vârste mai tinere (49-50 ani) fără o explicaţie satisfăcătoare.

(f) *Eritrasma* - este o infecţie specifică pielii, produsă de *Corynebacterium minutissimum* (bacil gram-pozitiv). Apare mai frecvent la pacienţii obezi, în perioadele de dezechilibru a bolii. Afectează predominant pliurile mari (axilă, regiunea inghinală), unde apar plăgi întinse, cu contur neregulat, adeseori scuamante şi pruriginoase. Diagnosticul se pune prin prezenţa fluorescenţei roşietice în lumina Wood, fenomen datorat prezenţei în zonă a substanţelor porfirinice produse de bacterie. Tratamentul constă în agenţi antifungali (imidazoli) cu aplicare locală şi în tratament oral, cu tetraciclină sau eritromicină.

(g) *Vitiligo* - reprezintă o depigmentare maculară, cu contururi nete sau neregulate, de formă şi mărime variabilă, care apare mai ales la nivelul feţei (perioral sau perinazal), dar şi în alte regiuni (axile, zone genitale, genunchi etc.). Principala implicaţie este de ordin estetic. Reacţiile de fotosensibilizare pot apărea prin expunere la soare. Este de 3-4 ori mai frecventă la diabetici decât la nediabetici, fiind întâlnită în ambele forme (tip 1 sau tip 2) de diabet. Ipoteza autoimună avansată are argumente pro şi contra. Tulburarea nu dispune de un tratament eficient.

22.4. Leziuni de tip neuropat (117, 119, 485, 486; LP: 219)

Spectrul de modificări cutanate sau osteo-articulare înregistrate la pacienţii diabetici, şi care au fost atribuite neuropatiei diabetice, este foarte mare şi include: ulcerul trofic, gangrena arteriopată, tulburările de sudoraţie, durioamele, piciorul Charcot etc. Evident, neuropatia (în special, cea vegetativă) poate juca un rol extrem de important în determinismul cutanat al unor leziuni, în special când acestea sunt simetrice. Ele au fost descrise în detaliu în cap. 20 .

22.5. Reacţii secundare cutanate la tratamentul antidiabetic (484, 485, 486; LP: 219)

(a) *Alergia la insulină* - a fost menţionată deseori, în epoca de folosire a preparatelor insulinice conţinând impurităţi sau contaminanţi proteici. În prezent ele se întâlnesc foarte rar, deşi unii pacienţi mai menţionează apariţia eritemului la locul injecţiei, însoţit uneori de mici papule pruriginoase, de zone indurate, care îmbracă uneori forma unor adevăraţi noduli. Ele se datoresc cel mai ades injectării intradermice a insulinei (care trebuie evitată) sau injectării repetate a insulinei în aceeaşi zonă.

(b) *Lipodistrofia* sau atrofia ţesutului adipos s.c. - se manifestă sub forma unor zone atrofice (denivelări marcate), care apar la locul injecţiilor, după 6-12 luni de la iniţierea tratamentului cu insuline animale. Utilizarea insulinelor umane a scăzut mult incidenţa lor. Forma *atrofică* (depresiuni

Scanned with OKEN Scanner

subcutanate inestetice) apare mai frecvent la femei, în timp ce la bărbaţi predomină forma *hipertrofică*. Mecanismul este legat de o reacţie imună locală, demonstrată prin prezenţa în regiunea afectată a depozitelor de IgA şi C_3, şi a unor concentraţii crescute de anticorpi insulinici. Modificările hipertrofice par a fi mediate de TNFα (factorul de necroză tumorală) eliberat de monocite şi poate, de adipocite. Înlăturarea modificărilor prin tratament local cu dexametazon (unguent) este explicată de inhibarea de către acesta a producerii de TNFα (component al clasei citokinelor).

(c) *Alergia la medicaţia orală* - se datoreşte hipersensibilităţii unor pacienţi la diferiţi agenţi hipoglicemianţi orali. Manifestările cutanate includ dermatite exfoliative difuze, eritem multiform generalizat şi mai rar, necroliză epidermală. Reacţiile cutanate apar uneori după o sensibilizare prealabilă a pielii prin utilizarea unor unguente conţinând grupul chimic para-amino.

(d) *Flash-ul* (congestia) *clorpropamidic* - se înregistrează la unii pacienţi aflaţi în tratament cu clorpropamidă, după 10-15 min. de la ingestia de alcool. Hiperemia facială se poate asocia cu greaţă, vărsături, cefalee şi tahicardie. S-a încercat chiar folosirea acestei caracteristici pentru a identifica o categorie genetică specială de diabetici în cadrul acestei boli. Fenomenul este înregistrat la mai puţin de 10% dintre pacienţii aflaţi în tratament cu clorpropamid. El trebuie evitat atunci când reacţia hiperemică este supărătoare. Dacă însă preparatul este eficient (permite echilibrarea bună a diabetului) este preferabil ca pacientul să renunţe la alcool, decât să renunţe la clorpropamid.

22.6. Tulburări metabolice (485, 486; LP: 219)

(a) *Xantoamele papuloase eruptive* (fig. 22.1.) - se manifestă prin apariţia sub formă eruptivă a unor mici papule de câţiva mm diametru, de culoare galben-oranj, deseori grupate pe fese sau pe coate, genunchi, spate sau gât. Se întâlnesc mai frecvent la bărbaţi cu tipul 1 de diabet. Histologic se pot pune în evidenţă infiltrate dermice histiocitare cu citoplasmă spumoasă, care conţin trigliceride şi colesterol. Apar la pacienţii la care valorile trigliceridelor plasmatice depăşesc 1000 mg/dl, indiferent dacă ei sunt sau nu diabetici. Scăderea trigliceridelor plasmatice prin echilibrarea metabolică

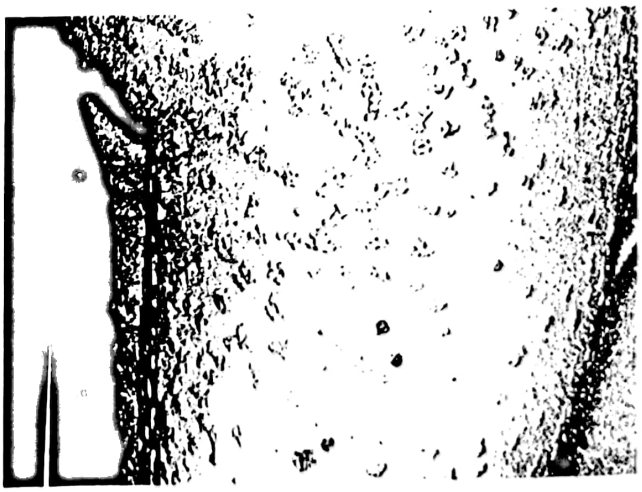


Fig.22.1. Xantomatoză papuloasă eruptivă.

Scanned with OKEN Scanner

a diabetului, conduce la retrocedarea, uneori spectaculoasă, a leziunilor, fără sechele.

(b) *Porfiria cutanea tarda* - este datorată unor tulburări în sinteza hemului, şi este caracterizată prin erupţii cutanate datorate hiperfragilităţii ţesuturilor. Tabloul clasic cuprinde vezicule, bule ori eroziuni pe dosul mâinilor şi a altor zone expuse la soare. Leziunile se vindecă lent, lăsând în urmă cicatrici fine şi hipertricoză. Boala se datoreşte unui defect (de obicei, autosomal dominant) în enzima uroporfirinogen decarboxilază, care duce la concentraţii crescute de uroporfirine ce se acumulează în ţesuturi. Diagnosticul este precizat prin prezenţa în urină a uroporfirinei sau a porfirinei hepatocarboxilice, ambele fiind fluorescente sub lampa Wood. În scaun este crescută izocoproporfirina.

Afectarea hepatică este mult mai frecventă decât diabetul, care apare în numai 10-20% din cazuri. Sideremia este de obicei crescută. Ingestia de alcool şi tratamentul cu estrogeni pot fi factori precipitanţi în apariţia bolii.

(c) *Hemocromatoza* - este o tulburare a metabolismului fierului, caracterizată prin absorbţie gastro-intestinală crescută a acestuia, care duce la depuneri crescute în ţesuturi. Complicaţiile cele mai frecvente includ: afectare hepatică (ciroză), pancreatică (diabet), miocardică (insuficienţă cardiacă) ori cutanată (pigmentare caracteristică). Diabetul este înregistrat în 65% din aceste cazuri (vezi cap. Diabetul secundar).

22.7. Leziunile buco-linguale (485, 486; LP: 219)

Unii pacienţi cu DZ de tip 2 pot fi descoperiţi de către stomatolog, ca urmare a consultaţiei pentru o paradontoză sau o leziune bucală. Frecvenţa mai mare a acestora a fost pusă în legătură cu scăderea pH-ului bucal datorită hiperglicemiei, asociată leziunilor microangiopatice şi tisulare (glicozilarea proteinelor).

(a) *Paradontopatia* - care apare mai frecvent la diabetici, nu are nici o caracteristică particulară. Tratarea ei însă este importantă, întrucât apariţia unor granuloame dentare poate menţine un dezechilibru metabolic prelungit, în timp ce edentaţia poate duce la tulburări de masticaţie, care asociate neuropatiei vegetative gastro-intestinale poate conduce la importante tulburări de nutriţie, mergând până la denutriţie. Aproape toţi pacienţii diabetici denutriţi sunt edentaţi.

(b) *Lichenul plan bucal* - poate afecta mucoasa jugală posterioară, regiunea buzelor, a gingiilor sau se poate localiza pe faţa dorsală a limbii. Există forme keratozice şi forme eritro-buloase erozive, foarte supărătoare. Lichenul plan retrocedează bine la corticoterapie, care trebuie aplicată diabeticilor cu măsurile de precauţie obişnuite (creşterea dozei de insulină sau a medicaţiei orale).

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 23

MODIFICĂRILE OSTEO-ARTICULARE

23.1. Introducere (LP: 195)

Modificările ţesutului conjunctiv şi ale osului în DZ sunt predictibile având în vedere caracterul generalizat al tulburărilor metabolice din această boală, care includ nu numai proteinele, lipidele şi glucidele, dar şi metabolismele mineral, hidroelectrolitic şi acidobazic. Ultimele au o importanţă deosebită în episoadele de cetoacidoză (din fericire tranzitorii şi corectabile) sau în insuficienţa renală cronică (din păcate progresivă, în ciuda tratamentelor moderne de dializă).

Întrucât ţesutul de susţinere osteo-musculo-articular este în primul rând de natură proteică, atât glicozilarea enzimatică, cât şi cea neenzimatică a proteinelor tisulare explică frecvenţa mare a acestor tulburări la diabetic, fără ca ele să aibă particularităţi care să le distingă de interesarea osteo-musculo-articulară întâlnită la nediabetici.

Tulburările osteo-musculo-scheletice întâlnite mai frecvent la diabetici sunt redate în tabelul 23.1

Tabelul 23.1 *Tulburările osteo-musculo-scheletice asociate diabetului zaharat*

1. Tulburări tendino-musculare
- Cheiroartropatia
- Capsulitele adezive şi sindromul umăr-mână
- Boala Dupuytren
- Osteoartropatia diabetică (piciorul Charcot)
2. Tulburări osoase
- Osteoporoza
- Osteoliza inflamatorie

Scanned with OKEN Scanner

23.2. Cheiroartropatia (485, 486; LP 219)

Această tulburare se mai numeşte "sindromul de limitare a mobilităţii mâinii" şi poate fi întâlnită atât în DZ de tip 1, cât şi în DZ de tip 2, în procente variind în funcţie de criteriul de diagnostic adoptat, între 10 şi 50% din cazuri.

Manifestările clinice includ: senzaţia de înţepenire a mâinii, pierderea dexterităţii pentru mişcările fine, şi senzaţie de slăbire a mâinilor (căderea obiectelor din mână). Simţul discriminator tactil (recunoaşterea obiectelor pipăite fără a le vedea) indică un grad de afectare nervoasă fie datorată neuropatiei asociate, fie datorată îngroşării pielii. În această tulburare pielea este îngroşată şi are un aspect ceros. În zonele interesate "semnul ciupitului" este pozitiv (imposibilitatea plierii pielii). "Semnul rugăciunii" (încercarea de lipire a podului palmelor cu degetele întinse) este pozitiv (între cele două palme apropiate rămâne un spaţiu de câţiva centimetri). Aceasta se datoreşte atât îngroşării pielii, cât şi afectării articulaţiilor interfalangiene şi metacarpofalangiene.

La examenul histologic se evidenţiază o scleroză dermică cu o marcată creştere a depozitelor de colagen, care au fost puse în legătură cu modificările induse de glicozilarea proteică excesivă. Glandele sebacee din piele dispar între tramele colagenice, uneori fibrozate. Modificarea este pseudo-sclerodermică şi se poate întâlni în 25-50% din cazurile cu o vechime a bolii între 10-20 ani. Deşi manifestarea este predominant articulară, tulburarea propriu-zisă este cutanată şi a mai fost menţionată în capitolul 22.

Tratamentul este nespecific: antialgice, antiinflamatorii şi fizioterapie.

23.3. Capsulita adezivă şi sindromul umăr-mână (485, 486; LP: 219)

Capsulita adezivă a umărului se manifestă prin dureri şi limitare a mişcării în articulaţia umărului datorită unei îngroşări a capsulei articulare care aderă strâns la capul humeral. Videoscopia articulară indică o micşorare a spaţiului articular gleno-humeral. Când la capsulita umărului se adaugă tumefierea dureroasă a mâinii, însoţită de tulburări vasomotorii ("sindromul distrofiei simpatice reflexe"), vorbim de "*sindromul umăr-mână*". După o evoluţie de câteva săptămâni, în regiunea afectată pielea

Scanned with OKEN Scanner

prezintă semne de atrofie, în special datorită scăderii sau topirii ţesutului subcutanat, care permite punerea în evidenţă a reliefului tendoanelor contracturate. La examenul tomodensitometric al capului humeral se pune în evidenţă osteoporoza. Uneori aceasta este difuză, alteori este parcelară. Depunerea de calciu în capsula articulaţiei umărului nu este rară, sugerând că acest calciu resorbit din os este depus anarhic în ţesuturile din jur.

Tratamentul constă în analgezice, antiinflamatorii nesteroidiene, acupunctură, fizioterapie sau infiltraţii locale cu xilină şi acetat de hidrocortizon. Simpatectomia cervicală este luată în calcul când celelalte metode au eşuat.

Sindromul tunelului carpian indică o blocare a nervului median printr-un proces inflamator prezent în regiunea carpiană, ducând la dureri în mână şi amorţeli ale degetelor II-IV, în special în cursul nopţii. Dacă tratamentul local (injecţii cu xilină şi hidrocortizon) sau cel antiinflamator general sunt ineficiente, se poate recurge la deblocarea chirurgicală a nervului median.

23.4. Boala Dupuytren (485, 486; LP: 219)

Îngroşarea tendoanelor flexorilor şi a fasciei palmare conduce la contractura în flexie a degetelor mâinii şi la apariţia în palmă a unor zone indurate, uşor de pus în evidenţă prin palpare. Se apreciază că un sfert din pacienţii cu boala Dupuytren au diabet şi circa 35% dintre diabeticii vârstnici au boală Dupuytren.

Contractura Dupuytren apare în urma unui proces inflamator lent care interesează tendoanele flexorilor de la degetele III, IV şi V. Concentraţia de colagen de tip 3 în noduli este foarte mare, aceasta fiind însoţită de apariţia unor fibroblaşti modificaţi ("miofibroblaşti") denumiţi după asemănarea cu fibrele musculare.

Tratamentul este nespecific, asemănător cu cel descris pentru sindromul umăr-mână.

23.5. Osteoartropatia diabetică (piciorul cubic Charcot) (485, 486; LP: 195, 219)

Această complicaţie se mai numeşte "piciorul neuropatic" şi se manifestă printr-o deformare a piciorului ca urmare a afectării oaselor şi articulaţiilor tibio-tarsiene. Ele induc tulburări de statică osoasă, şi se însoţesc de atrofii ale muşchilor interosoşi şi de tulburări trofice cutanate

Scanned with OKEN Scanner

variabile. Cauza principală este neuropatia diabetică, somatică şi vegetativă, asociată tulburărilor microvasculare, precum şi ale tuturor ţesuturilor din zona: oase, muşchi, capsule articulare, ţesut subcutanat, piele (fig. 23.1).

Fig. 23.1. *Aspect tipic de picior Charcot.*

Tulburarea se întâlneşte la circa 1% din toţi diabeticii, mai frecvent la vârstnici, după o evoluţie îndelungată a bolii. Debutul tulburării poate fi insidios sau relativ brusc. Uneori, factorul declanşant poate fi un traumatism minor. Iniţial, se constată o tumefiere a ţesutului din jurul articulaţiei piciorului, însoţită de edeme şi semne inflamatorii. Zona este caldă, umedă, dar nedureroasă. Permeabilitatea vaselor mari este păstrată. În schimb, examenul neurologic clinic indică absenţa ROT şi o diminuare severă a tuturor tipurilor de sensibilitate. Cu timpul, deformarea piciorului îmbracă aspecte monstruoase, facilitate de prăbuşirea bolţii plantare şi crearea de zone de presiune crescută, sediul predilect pentru ulcerele trofice.

Examenul radiologic osos pune în evidenţă osteoporoza, îmbrăcând uneori aspect geodic, iar uneori fracturi patologice nedureroase ale capului metatarselor sau falangelor. În unele cazuri se constată semne radiologice de remaniere osoasă anarhică, cu periostoză şi osificarea părţilor moi.

În ciuda deformărilor monstruoase prezente, dacă se evită apariţia ulcerelor trofice, se poate ajunge la o stabilizare a procesului patologic, menţinându-se o funcţie statică acceptabilă.

23.6. Osteopenia (125, 216, 485, 486, 487; LP: 195, 219)

Această tulburare defineşte scăderea densităţii minerale a osului, care în prezent poate fi evaluată cu mare precizie folosind tehniciile tomodensitometrice sau ultrasonografice. Analizând un lot de pacienţi cu DZ de tip 1 nou descoperit (LP 195), în toate cazurile densitatea minerală a

Scanned with OKEN Scanner

osului a fost situată în apropierea limitei de jos a normalului (considerat ± 10%), iar în 5 cazuri, dincolo de această limită (fig. 23.2 şi 23.3).

Se apreciază că în ambele forme de DZ, dar în special în tipul 1 al bolii (unde factorul vârstă nu mai operează, fiind vorba de pacienţi, de regulă, sub 40 de ani), în perioada prediagnostică a bolii se realizează numeroase tulburări metabolice, inclusiv în metabolismul mineral. Glicozilarea proteinelor osoase (cea mai mare parte de natură colagenică) favorizează procesul de resorbţie osoasă care nu mai poate fi compensat de cel de refacere osoasă. Procesul este în mare măsură reversibil prin simpla echilibrare a diabetului. Osteopenia se întâlneşte la circa 50% din diabeticii dezechilibraţi. *Turnover*-ul osos scade, iar calciuria este indusă de glicozurie şi cetonurie.

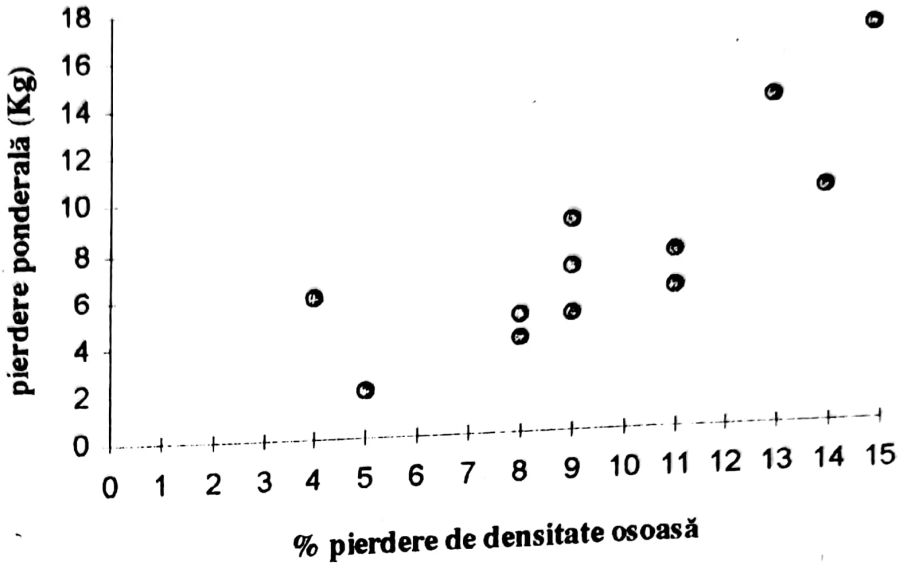


Fig. 23.2. *Pierderea de densitate osoasă a fost paralelă cu pierderea ponderală* (LP 195)

În DZ de tip 1, osteopenia nu pare a influenţa rata fracturilor. În DZ de tip 2 însă, frecvenţa fracturilor de col femural este de 2 ori mai mare decât cea înregistrată în populaţia nediabetică de aceeaşi vârstă.

Întrucât DZ de tip 2 este o boală heterogenă, rolul hiperinsulinismului (cu

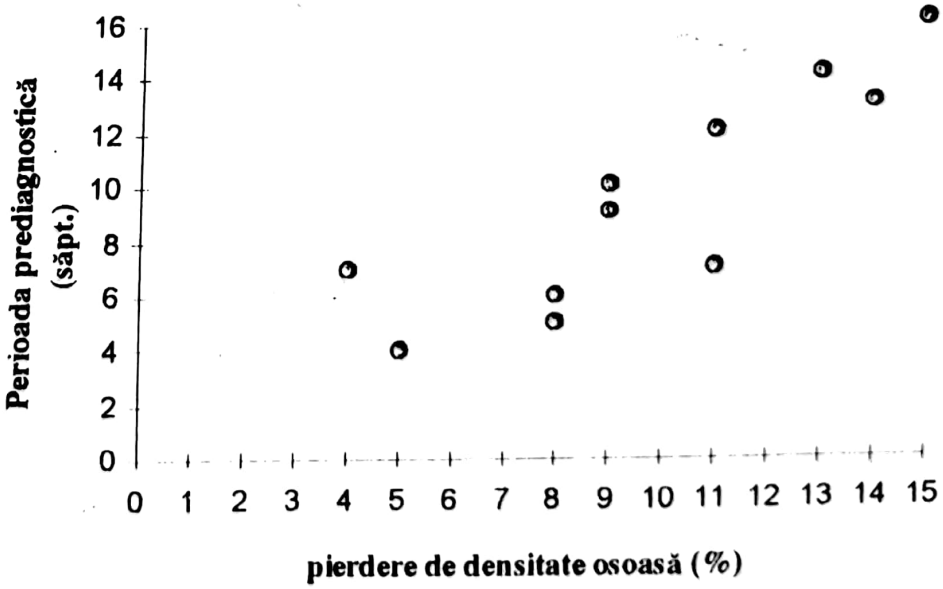


Fig. 23.3. *Pierderea de densitate osoasă a fost proporţională cu mărimea perioadei prediagnostice.*

Scanned with OKEN Scanner

potenţialul de stimulare osteoblastică şi de sinteză proteică) sau al hipoinsulinismului (etapă la care se ajunge ades) trebuie interpretat cu prudenţă.

23.7. Osteoliza piciorului (184, 263, 274, 485, 486; LP:195, 219)

Liza osoasă din gangrena diabetică a piciorului este frecventă şi a fost menţionată în capitolul 20. În cazul de faţă avem de a face cu o tulburare independentă faţă de leziunile trofice ulcerate, care se manifestă prin osteoporoză generalizată sau parcelară a extremităţii distale a metatarsienelor şi a falangelor proximale, asociate ades cu dureri şi eritem al pielii din zonă. Această tulburare, care poate fi secundară modificărilor trofice induse de neuropatia vegetativă vasculară, poate sta la baza evoluţiei tulburării către tabloul clinic al piciorului Charcot. Evident, modificările osoase deja existente vor favoriza fracturile şi lizele osoase în momentul în care survine un proces inflamator gangrenos. Fracturile osoase însă, pot fi puse în evidenţă şi la unii pacienţi fără semne inflamatorii cutanate.

Zone limitate de osteopenie dureroasă pot apărea, sub o formă migratorie, în oasele articulaţiilor şoldului şi ale genunchiului ("Osteoliza migratorie a şoldului şi genunchiului"). În afara durerilor, alte semne inflamatorii sunt rare. Tulburarea se întâlneşte mai frecvent la femei, în jurul vârstei de 50 de ani şi are o cauză necunoscută. Nu are un tratament specific.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 24

AFECTAREA FICATULUI ÎN DIABET

24.1. Introducere (484, 485, 486; LP: 23, 62, 66)

Alături de ţesutul adipos şi cel muscular, ficatul este unul dintre cele 3 principale ţesuturi insulinodependente a cărui importanţă deosebită rezultă din poziţia sa privilegiată în raport cu pancreasul, ca laborator metabolic central.

Ficatul este organul care asigură homeostazia metabolică, glucidică, lipidică şi proteică. În timp ce muşchiul (ţesutul cu cele mai mari rezerve de glicogen, utilizabil însă numai local) şi ţesutul adipos (care realizează cantitativ cea mai mare sinteză/degradare a trigliceridelor, având semnificaţie aproape exclusivă de depozit energetic) au funcţii metabolice primordial locale, ficatul este organul care, pe calea celor mai complexe intersecţii metabolice, asigură continu substratul energetic circulant, reprezentat de glucoză şi corpii cetonici.

Este interesant de menţionat că ficatul este organul care posedă aparatul enzimatic necesar celor mai variate prelucrări ale intermediarilor biochimici proveniţi din proteine, glucide şi lipide. În consecinţă, o tulburare a traficului acestor intermediari biochimici prin ficat poate duce la modificări anatomofuncţionale importante, prezente în toate cazurile de diabet zaharat. De menţionat că funcţiile metabolice ale ficatului se desfăşoară extrem de economicos, întrucât consumul energetic zilnic al ficatului (asigurat de glucoză, acizi graşi şi aminoacizi) este de numai 280 Kcal., faţă de 480 Kcal., cât consumă creierul (numai din glucoză) sau 880 Kcal., cât consumă muşchii (glucoză şi acizi graşi).

24.2. Rolul ficatului în homeostazia carburanţilor (64, 194, 264, 303, 313, 399, 410, 420, 424, LP: 23, 62, 66)

(a) *Homeostazia glicemică* este asigurată de acţiunea conjugată a insulinei şi hormonilor de contrareglare care acţionează în special la nivelul ficatului, "organ tampon", capabil să capteze excesul de glucoză în perioadele de disponibilitate mare (postprandial) sau să o elibereze în circulaţie, atunci când concentraţia sa plasmatică are tendinţă la scădere. Pentru ultima situaţie, el recurge la glicogenoliză atunci când nevoia de glucoză este imediată, sau la gluconeogeneză atunci când necesarul de glucoză este de lungă durată. Acest din urmă proces are o etapă prealabilă şi anume, utilizarea pentru resinteza glicogenului a unor intermediari

Scanned with OKEN Scanner

metabolici (acidul lactic, în primul rând) produşi în exces faţă de posibilităţile locale de metabolizare. Interesant de notat că între 1911 şi 1913, N.C. Paulescu demonstrează că, înainte ca glucoza să poată fi utilizată în periferie, ea este obligatoriu depozitată în ficat sub formă de glicogen.

Unele detalii ale mecanismului prin care se menţine constantă concentraţia glucozei plasmatice (între 50 şi 110 mg/dl în stare de post, şi nu peste 150 mg/dl postprandial) au fost descrise în capitolul 2.

(b) *Homeostazia lipidică* îşi are ca sediu central ficatul. Acesta preia din circulaţie chilomicronii care transportă trigliceridele rezultate din absorbţia intestinală a lipidelor alimentare. După trecerea prin ficat, unde sunt depozitate parţial, ficatul produce şi eliberează în circulaţie fracţiunea lipoproteică bogată în trigliceride endogene, denumită VLDL ("Very Low Density Lipoproteins"). Din metabolizarea acestora iau naştere "intermediate density lipoproteins" (IDL), formă de trecere către LDL ("Low Density Lipoproteins"), fracţiune majoră de transport a colesterolului, precum şi HDL ("High Density Lipoproteins"), o fracţiune lipoproteică ne-aterogenă, şi ea transportoare a unei importante cantităţi de colesterol.

Cea mai frecventă modificare lipoproteică din diabetul zaharat este *hipertrigliceridemia*. În unele cazuri predomină hipertrigliceridemia exogenă (în special în tipul 1 de diabet), în altele hipertrigliceridemia endogenă (mai ales în tipul 2 de diabet). Producţia crescută de trigliceride în ficat este dată de excesul precursorilor metabolici reprezentaţi de glucoză şi AGL, în prezenţa hiperinsulinismului. La aceasta se adaugă un defect în metabolizarea trigliceridelor din VLDL, care poate accentua hipertrigliceridemia plasmastică. Scăderea activităţii lipoproteinlipazei (LPL), ca urmare a scăderii "efectului insulinei" sau a concentraţiei plasmatice scăzute a insulinei, poate explica defectul mixt, de clearance (prelucrare) al trigliceridelor exogene precum şi de clearance al trigliceridelor endogene.

În tipul 1 de diabet, când semnele insulino-deficienţei sunt majore (cetoacidoza diabetică), creşterea trigliceridelor plasmatice este foarte mare. Serul acestor pacienţi este intens lactescent, ridicând probleme de interpretare a valorilor sodiului plasmatic (a cărui concentraţie o scade în mod artificial). Valoarea trigliceridelor poate scădea rapid după instituirea tratamentului insulinic.

În afara modificărilor lipidice cantitative, întâlnită în multe din cazurile de DZ (vezi capitolele 2 şi 15), lipoproteinele plasmatice prezintă modificări calitative importante, ceea ce ne face să credem că tulburările lipidice nu lipsesc practic niciodată la aceşti pacienţi. Mai mult, uneori ele pot devansa apariţia tulburărilor glicemice, în timp ce alteori le pot depăşi ca importanţă "cantitativă".

Scanned with OKEN Scanner

24.3. Încărcarea grasă hepatică din diabetul zaharat (279, 462, 485, 486, LP: 23, 62, 66)

"*Steatoza hepatică*" sau aşa cum am denumit-o noi, "*hepatopatia dismetabolică*", defineşte o acumulare lipidică în ficat, depăşind 5% din greutatea sa. Depozitele lipidice (în marea lor majoritate trigliceride) produc fie acumulări microveziculare, fie macroveziculare, însoţite de un grad variabil de distrucţie celulară. În majoritatea cazurilor se înregistrează şi o creştere, mai mare sau mai mică, a depozitelor celulare de glicogen. În mod obişnuit, necroza hepatocelulară este mică, iar reacţia inflamatorie discretă. "Probele hepatice" sunt normale, deşi uneori se pot înregistra creşteri tranzitorii ale transaminazelor, martore ale procesului citolitic.

Frecvenţa şi tipul modificărilor hepatice variază în funcţie de următorii factori: tipul de diabet - mai frecvente în tipul 2 decât în tipul 1; gradul de echilibrare metabolică a bolii - mai frecvente la pacienţii dezechilibraţi, şi numai rareori la cei bine echilibraţi; de prezenţa tulburărilor metabolice asociate - frecvenţă mai mare la pacienţii cu dislipidemie, şi în special la cei cu exces ponderal important; în fine, de durata diabetului zaharat - tulburarea este foarte frecventă (până la 90% din cazuri) în diabetul zaharat nou descoperit, cu tendinţă la retrocedare rapidă, de multe ori numai parţială, ca urmare a echilibrării bolii. Această evoluţie se exprimă în prezenţa unei hepatomegalii importante la debutul diabetului, care poate retroceda rapid ("ficatul în armonică") prin echilibrarea metabolică corespunzătoare.

Diagnosticul acestei tulburări se bazează pe examinarea clinică (ficatul este mare, bombat, cu suprafaţa netedă, renitent şi nedureros), pe cea ecografică (diametrul ficatului crescut - în cazuistica noastră, în 63% din cazurile de DZ de tip 2 nou descoperit, şi în 34% cu DZ tratat cu medicaţie orală; aspectul reflector ori "luminos" al ficatului este frecvent) sau prin tomografia computerizată (scăderea densităţii hepatice datorită depozitelor lipidice). În fine, confirmarea diagnosticului se face prin examen histologic pe fragmente hepatice obţinute prin biopsie (tehnică invazivă care rar mai este folosită în prezent) sau la examenul necroptic (unde modificările hepatice sunt extrem de variabile, reprezentând stadiul final al intervenţiei unor factori variabili). Într-o lucrare publicată în 1975 (*Acta Diabetologica Romana* 1:571-584), referindu-ne la 13 biopsii efectuate la pacienţi cu "diabet zaharat juvenil" am constatat următoarele modificări redate astfel: "*în cele mai multe cazuri se evidenţiază prezenţa unor hepatocite voluminoase şi turgescente, cu câţiva nuclei vacuolari sau picnotici. Se observă o considerabilă supraîncărcare în glicogen, şi adesea o steatoză de grade variate cu minime tracturi fibroase. Este caracteristică prezenţa de glicogen intranuclear cu aspect diferit de cel al citoplasmei, asemănându-se mai ales cu cel întâlnit în celula musculară scheletică sau în celulele în curs de degenerare. Alături de nucleii vacuolari se întâlnesc şi nuclei cu aspect normal. La microscopul electronic s-a observat prezenţa în cantităţi variabile, dar preponderentă a reticulului endoplasmatic agranular la nivelul*

Scanned with OKEN Scanner

hepatocitului. ... Concomitent cu proliferarea reticulului endoplasmatic agranular se remarcă o reducere a reticulului endoplasmatic granular, şi dispoziţia perimitocondrială a resturilor sale".

Evoluţia steatozei hepatice este variabilă, dar de obicei benignă. Iniţial, surprinde hepatomegalia marcată care nu se însoţeşte de modificări biochimice care să indice prezenţa sindromului citolitic. Totuşi, evoluţia unor steatoze hepatice către hepatită cronică, şi ulterior către ciroză, este posibilă dar probabil rară şi determinată de intervenţia unor factori etiologici suplimentari (hepatita virală asimptomatică, consumul de alcool sau medicaţia hepatotoxică).

24.4. Încărcarea glicogenică a ficatului (313, LP: 23, 62, 66)

Deşi modificările cantitative sau calitative ale glicogenului hepatic constituie mai mult o tulburare în metabolismul glucidelor, asocierea lor frecventă cu încărcarea grasă justifică prezentarea ei în acest capitol.

Cantitatea de glicogen "funcţional" prezent în ficat este de numai 75 g pentru un adult normal faţă de circa 400 g cât se găseşte în muşchi. O tulburare cantitativă (creştere sau scădere) sau calitativă (un glicogen "inert" sau "hiporeactiv") a glicogenului hepatic este destul de frecventă. Creşterea glicogenului hepatic înregistrată la pacienţii cu DZ de tip 1 (insulinodeficienţi) este oarecum paradoxală, întrucât glicogeneza este stimulată de insulină. La diabeticii insulinotrataţi, acumularea glicogenului hepatic se întâlneşte mai ales la pacienţii cu "diabet instabil" (variaţii glicemice mari, între hiper şi hipoglicemie) sugerând lipsa de participare a glicogenului hepatic în corectarea unei hipoglicemii. În acelaşi timp, excesul insulinic care poate apărea uneori ca urmare a tratamentului inadecvat, poate induce depozitare glicogenică excesivă.

Aşa cum arătam în descrierea histologică anterioară, încărcarea glicogenică a ficatului se asociază, de regulă, cu o încărcare lipidică variabilă, uneori mai importantă decât cea glicogenică. De menţionat că ficatul acestor pacienţi are o consistenţă mai fermă, iar hepatomegalia nu are tendinţă la retrocedare. Şi la aceşti pacienţi probele hepatice sunt normale sau numai uşor modificate.

24. 5. Steatonecroza diabetică (279, 485, 486; LP: 23, 62, 66)

În unele cazuri rare, poate fi identificată o formă anatomo-clinică denumită "steatohepatita ne-alcoolică" ori "hepatita grasă", titulatură ce vrea să sublinieze severitatea modificărilor histologice ce se aseamănă cu cele înregistrate uneori în by-pass-ul jejuno-ileal sau în hepatita alcoolică. Steatoza hepatică îmbracă aspectul macrovezicular (celulele sunt practic balonate prin depozite de trigliceride), cu reacţii de fibroză periportală şi pericentrală. Pe alocuri se evidenţiază leziuni degenerative şi chiar necrotice. Spre deosebire de hepatita alcoolică, infiltratele celulare portale nu cuprind şi celule polimorfonucleare.

Scanned with OKEN Scanner

Această complicaţie hepatică se întâlneşte mai frecvent la femeile tinere (40-50 ani) cu DZ de tip 2, obeze şi dislipidemice. Multe dintre ele nu prezintă la examenul clinic decât hepatomegalie. Probele hepatice şi enzimele indicând citoliza sunt rareori crescute. Evoluţia către ciroză hepatică este posibilă.

24.6. Sindromul Mauriac (79, 108, 485, 486; LP: 23, 62, 66)

În anul 1934, Mauriac a descris un sindrom particular întâlnit la unii copii diabetici cu debutul bolii înaintea pubertăţii, caracterizat clinic prin întârziere în dezvoltarea staturoponderală ("nanism armonios"), adipozitate cu dispoziţie particulară (repartizată la nivelul gâtului, toracelui şi abdomenului), facies "în lună plină" de tip "cortizonic", cuperoza pometilor, osteoporoză, infantilism genital, hepatomegalie importantă (abdomenul bolnavului mult mărit ca volum). Totuşi, dezvoltarea intelectuală este normală.

Acest sindrom a fost descris în perioada în care tratamentul insulinic era rudimentar, iar controlul metabolic destul de relativ. Deşi în prezent el nu se mai înregistrează în ţările dezvoltate (sau cel puţin nu mai este raportat), totuşi, în ţara noastră, el poate fi apreciat cu o frecvenţă de 5-7 cazuri/1000 diabetici, la care boala a apărut înainte de 15 ani. Întrucât aceştia pot supravieţui 15-20 ani după debutul bolii şi întrucât internările lor sunt frecvente, prezenţa lor în serviciile de diabet ar trebui să trezească un sentiment de culpabilitate printre cei care au răspuns de îngrijirea lor.

Sindromul Mauriac exprimă un dezechilibru metabolic marcat apărut înainte şi în perioada pubertăţii, adică în momentul în care, în mod obişnuit, creşterea staturo-ponderală are ritmul cel mai înalt. Cauzele dezechilibrului se regăsesc într-o doză suboptimală de insulină, la care se adaugă diete profund dezechilibrate, cel mai frecvent hipoglucidice, hipoproteice şi hiperlipidice. Din punct de vedere biochimic se înregistrează o alterare profundă în toate metabolismele intermediare. Hemoglobina glicozilată (A1c) este constant mai mare de 12%, martoră a unor oscilaţii glicemice mari, care aruncă pacientul fie în decompensări hiperglicemice şi cetoacidotice, fie în decompensări hipoglicemice. Acestea din urmă se datorează în mare măsură "nefuncţionalităţii" glicogenului hepatic, în ciuda depozitelor crescute din ficat. Aminoacizii plasmatici glucoformatori sunt crescuţi, în timp ce cei neglucoformatori sunt scăzuţi. Hiperlipidemia (de regulă, hipertrigliceridemia) este aproape constantă. Hepatomegalia datorată depozitelor crescute de glicogen şi lipide se asociază cu alterări ale probelor funcţionale hepatice, iar în cazurile severe, cu apariţia cirozei hepatice.

Tulburările endocrine sunt numeroase şi explică "labilitatea metabolică" a acestor pacienţi. Hipercortizolismul joacă un rol central, fiind probabil răspunzător (alături de hipoinsulinism) de întârzierea în dezvoltare

Scanned with OKEN Scanner

(echivalentul "nanismului cortizonic"). El explică, de asemenea, adipozitatea "cushingoidă", faciesul în lună plină şi cuperozitatea pometilor feţei. Tot el poate explica neoglucogeneza exagerată din proteine, realizând o "privare proteică de natură endogenă", care se adaugă aportului proteic scăzut. Aceasta poate explica întârzierea în dezvoltarea staturală, cu atât mai mult cu cât valorile plasmatice ale hormonului de creştere sunt mai mult crescute, decât scăzute. Constelaţia endocrină "nefavorabilă" (hipoinsulinism, hipercortizolism, hiper-STH şi posibil, alte modificări) explică *mal*-utilizarea proteinelor, pe care le deturnează de la rolul lor structural către cel energetic.

Infantilismul genital (întârzierea în dezvoltarea caracterelor sexuale secundare: absenţa pilozităţii pubiene şi axilare; întârzierea dezvoltării organelor sexuale, testicule hipoplazice şi ectopice la băieţi, iar la fete, amenoree cu hipotrofie mamară) se datorează dezechilibrului hormonal şi nutritiv, la care s-ar adăuga şi un element de disfuncţie hipotalamo-hipofizară.

Modificările histologice hepatice includ prezenţa unor hepatocite voluminoase şi turgescente, datorate unei încărcări glicogenice considerabile, asociată cu steatoză de grade variate. Celulele prezintă nuclei vacuolari sau picnotici şi o reacţie de fibroză moderată. Elementul histologic caracteristic constă în prezenţa în nucleii celulari a glicogenului, care are o structură diferită de cel prezent în citoplasmă. Este surprinzător că aceste modificări structurale profunde pot rămâne uneori fără expresie biochimică de alterare funcţională hepatică.

Întrucât aceşti pacienţi se află într-un dezechilibru metabolic cvasi-permanent, nu este de mirare că după 5-10 ani de la apariţia acestui sindrom, bolnavii prezintă semnele complicaţiilor cronice microangiopatice: retinopatie diabetică, glomerulosclerozâ, moartea survenind cel mai frecvent prin insuficienţă renală cronică.

În 1919, Nobécurt a descris un sindrom clinic care se aseamănă în multe privinţe cu sindromul Mauriac, de care se deosebeşte totuşi, prin absenţa adipozităţii caracteristice acestuia din urmă. Bolnavii prezintă întârziere în dezvoltarea staturoponderală, abdomen mărit de volum, hepatomegalie importantă (cel mai ades indusă de steatoză, şi mai puţin de acumularea de glicogen), membrele gracile, fesele plate. Personal, am întâlnit numai 3 asemenea cazuri, de la care însă ne-am abţinut în efectuarea biopsiei hepatice. Etiopatogenia acestui sindrom este asemănătoare cu cea a sindromului Mauriac, tulburările apărând însă pe un alt teren.

Întrucât, odată constituit, sindromul Mauriac este ireversibil, singura măsură pe care trebuie să o avem în vedere este prevenirea apariţiei lui, lucru posibil prin aplicarea unui tratament corespunzător.

Scanned with OKEN Scanner

Motto:
"Orice diabetic aflat pe tratament eficient cu insulină sau antidiabetice orale are şanse ca pe parcursul a cinci ani să devină cel puţin odată o urgenţă metabolică"

PARTEA A CINCEA

COMPLICAŢIILE ACUTE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Capitolul 25. HETEROGENITATEA COMPLICAŢIILOR ACUTE
Capitolul 26. COMA DIABETICĂ CETOACIDOTICĂ
Capitolul 27. COMA HIPEROSMOLARĂ FĂRĂ CETOACIDOZĂ
Capitolul 28. ACIDOZA LACTICĂ
Capitolul 29. COMA HIPOGLICEMICĂ

Scanned with OKEN Scanner

"Tratatul de Medicină Lancereaux-Paulescu"

Ed. J.B. Baillière, Paris, 1912

Din capitolul "***Insuficienţa pancreatică diabetică***", pag. 335:

"Hiperglicemia care atrage o mare cantitate de apă în sânge, are drept cauză polidipsia manifestată printr-o nevoie presantă şi imperioasă de a ingera lichide în cantităţi uneori colosale (6, 8, 10 l sau chiar mai mult pe zi) fără însă a reuşi să satisfacă setea.

Polidipsia are ca efect o poliurie abundentă, proporţională cu cantitatea de lichide ingerată: 6, 8, 10 l sau mai mult, în 24 ore. Urinile clare, limpezi, puţin colorate au o densitate între 1030 şi 1050, în raport cu conţinutul lor de zahăr.

Polidipsiei i se adaugă polifagia; bolnavul ingeră o cantitate de alimente triplă sau quadruplă faţă de normal şi se întâmplă chiar să nu se poată sătura.

Totuşi, cu toate că bolnavii se alimenteză excesiv, ei slăbesc tot mai mult, stratul adipos subcutanat dispare, pielea se usucă, se subţiază şi se rideză; rezultă un fel de ftizie diabetică (pancreatică).

De altfel memoria scade, munca intelectuală devine imposibilă, potenţa sexuală se pierde, forţa musculară scade pe zi ce trece, până când pacientul, chiar în absenţa febrei, nu mai poate părăsi patul.

Acestor simptome li se adaugă uneori, steatorea şi lipuria, caracterizate prin prezenţa grăsimilor în fecale şi urină; la unii diabetici, se poate evidenţia prezenţa abundentă a grăsimilor în sânge.

Evoluţia şi durata sindromului diabetic variază considerabil. Deznodamântul acestuia depinde de revenirea la starea normală a elementelor alterate sau de distrugere a acestora; astfel, de exemplu, unele pancreatopatii microbiene duc la vindecare, în timp ce neoplaziile glandei au întotdeauna un deznodamânt fatal.

Dar în afecţiunile pancreatice evolutive, sfârşitul se produce ca urmare a insuficienţei funcţionale a organului, ce conduce la moarte într-un interval de 1-5 ani.

În acest caz, slăbirea şi astenia cresc fără încetare şi pacientul sucombă fie în colaps, fie în comă diabetică, fie prin tuberculoză pulmonară.

Diagnosticul acestui sindrom este în general simplu şi se face analizând urina.

Prognosticul său, puţin sever în cazurile pasagere, este, din contră, foarte grav dacă diabetul devine permanent şi progresiv".

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 25

HETEROGENITATEA COMPLICAŢIILOR ACUTE

25.1. Introducere (LP: 6, 9, 27, 48, 219)

Pacientul diabetic este susceptibil la apariţia a numeroase complicaţii acute, atât medicale, cât şi chirurgicale (tabelul 25.1). Cele medicale pot fi şi ele împărţite în *organice* (o afecţiune medicală obişnuită survenită la un diabetic) şi *metabolice,* specifice pacientului diabetic.

Tabelul 25.1. *Complicaţiile acute ale diabetului zaharat*

Complicaţii chirurgicale
- *nespecifice*: apendicită acută, ocluzie intestinală, ulcer hemoragic etc.
- *specifice*: gangrenă diabetică, hemoragie vitreană, cataractă diabetică etc.

Complicaţii medicale
- *organice*: infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, pneumopatii acute, tuberculoză pulmonară etc.
- *metabolice*: - cetoacidoză diabetică severă ("comă diabetică")
  - comă hiperosmolară
  - acidoză lactică
  - comă hipoglicemică

Situaţii speciale*
- diabetul şi sarcina
- chirurgia la pacientul diabetic

* - Acestea nu reprezintă complicaţii, ci situaţii speciale care necesită o supraveghere atentă, ca şi în cazul complicaţiilor acute.

Atât complicaţiile chirurgicale, cât şi cele medicale organice reprezintă, de regulă, *factori de declanşare* a unei decompensări metabolice de tip comă cetoacidotică, comă hiperosmolară sau acidoză lactică. În fapt,

Scanned with OKEN Scanner

aceste complicaţii metabolice sunt rareori "pure". Cel mai ades avem de a face cu "forme mixte", ca de exemplu, o cetoacidoză asociată cu hiperosmolaritate sau o acidoză lactică asociată cu cetoză şi hiperosmolaritate. Dacă luăm în consideraţie faptul că multe dintre urgenţele metabolice survin la vârstnici, prezentând complicaţii cronice multiple şi sunt declanşate de o afecţiune medicală acută, se poate imagina complexitatea şi varietatea situaţiilor create.

Un alt aspect care trebuie avut în vedere este acela al trecerii unei urgenţe metabolice în alta. Cel mai ades, o cetoacidoză diabetică cu hiperosmolaritate se poate transforma în comă hiperosmolară sau într-o acidoză lactică. Mai rar, o cetoacidoză diabetică, poate trece în comă hipoglicemică, dacă treatamentul insulinic a fost prea agresiv, iar introducerea glucozei, prea tardivă.

25.2. Diagnosticul complicaţiilor acute (415, 484, 485, 486; LP: 11, 45, 48,129, 219)

Elementele bilanţului clinic şi biochimic minim, necesar diagnosticării şi încadrării corecte a unei urgenţe metabolice, care trebuie să poată fi determinate în regim de urgenţă în orice serviciu unde se internează asemenea cazuri, sunt redate în tabelul 25.2.

Tabelul 25.2. *Parametrii clinici şi biochimici minimi necesari pentru diagnosticarea şi evaluarea periodică a unei urgenţe metabolice*

Parametrii clinici	Parametrii biochimici
Starea de conştienţă *	Glicemie
Reflexe: OT, Babinski	Sodiu
Gradul deshidratării	Potasiu
Debitul urinar	Clor
Tensiunea arterială	Uree sanguină
Ritmul cardiac	Osmolaritate plasmatică
Bilanţul hidric	"Gaură anionică"
EKG	Parametrii acidobazici **
	Sodiu şi potasiu urinar
	Glicozurie şi cetonurie

* Scorul Glasgow indică profunzimea unei come (vezi Tabelul XXXIII)

** pH actual, pCO_2, baze tampon, baze exces, bicarbonat actual şi rezervă alcalină (cunoscuţi şi ca parametrii ASTRUP)

Scanned with OKEN Scanner

Redăm mai jos formulele de calcul pentru unii din parametri biochimici menţionaţi:

Osmolaritatea plasmatică (exprimată în mOsm/l) rezultă din formula:

$$mOsm/l = [Na^+ + 10] \times 2 + \text{glucoza (mmol/l)} + \text{uree (mmol/l)}$$

Cifra de 10 din prima paranteză reprezintă suma celorlaţi cationi (K^+, Ca^{+2}, Mg^{+2}); se înmulţeşte cu 2 întrucât valoarea cationilor este egală cu cea a anionilor.

Valoarea în mmol/l pentru glucoză şi uree rezultă din împărţirea concentraţiei plasmatice a acestora la greutatea lor moleculară de 180 (pentru glucoză) şi respectiv, 60 (pentru uree). Valorile normale ale osmolarităţii plasmatice sunt cuprinse între 305 şi 310 mOsm/l.

Osmolalitatea plasmatică se referă la numărul de mOsm raportaţi la 1 Kg de apă şi este cuprinsă între 285 şi 295 mOsm/Kg.

Osmolaritatea eficientă exclude din calcul ureea (molecula difuzibilă prin membranele celulare) astfel încât valorile normale sunt încă şi mai mici, cuprinse între 280-290 mOsm/l.

Deficitul anionic ("gaura anionică") rezultă din formula:

$$[Na^+ + K^+] - [Cl^- + HCO_3^- + 16] \text{ mEq/l}$$

Suma cationilor trebuie să fie aproximativ egală cu suma anionilor; 16 reprezintă echivalentul anionic (în mEq/l) al proteinelor plasmatice. În acest calcul nu au fost incluşi cationi Ca^{+2}, Mg^{+2}, precum şi anionii lactat, sulfat, fosfat. În acidozele metabolice, "gaura anionică" depăşeste 10, 15 şi chiar 20 mEq/l.

Cauze de acidoze metabolice cu deficit anionic crescut sunt: cetoacidoza (în diabet, post prelungit sau consum excesiv de alcool), acidoza lactică, insuficienţa renală cronică şi unele intoxicaţii medicamentoase (salicilaţi, metanol, etilen-glicol, para-aldehidă).

Deficitul de apă înregistrat în deshidratările hipertone poate fi calculat prin aprecierea excesului de sodiu, după formula:

Scanned with OKEN Scanner

Exces de sodiu = 0,6 x greutatea (Kg) x [Na^+ actual - 140]

Dacă sodiul plasmatic actual al unei persoane de 70 Kg este de 160 mEq/l, excesul de sodiu va fi de: 0,6 x 70 x 20 = 840 mEq/l. În aceasta situaţie, **deficitul relativ de apă** poate fi calculat prin formula:

Deficit de apă (l) = mEq Na în exces / 140; adică, 840/140 = 6 l apă.

În ordinea frecvenţei, urgenţele metabolice întâlnite în practica medicală sunt: cetoacidoza diabetică severă (8 cazuri/an/1000 diabetici), coma hipoglicemică (6 cazuri/1000 diabetici/an) şi coma hiperosmolară (2 cazuri/1000 diabetici/an).

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **26**

COMA DIABETICĂ CETOACIDOTICĂ

26.1. Definire, frecvenţă şi clasificare (484, 485, 486; LP:6, 7, 9, 22, 28, 29,33, 38, 40, 45, 48, 57, 59, 65, 72, 81, 83, 97, 101, 219)

În mod arbitrar se foloseşte termenul de "diabet decompensat" în momentul creşterii corpilor cetonici sanguini, detectaţi, de regulă, prin determinarea lor în urină. Într-o primă etapă, creşterea corpilor cetonici nu modifică pH-ul sanguin. O scădere a pH-ului sub 7,35 defineşte *cetoacidoza moderată,* iar sub 7,30 *cetoacidoza avansată,* numită şi *precoma diabetică. Coma diabetică cetoacidotică* se defineşte prin scăderea pH-ului sanguin sub 7,20 şi/sau a HCO_3^- sub 10 mEq/l. Deşi glicemia este, de regulă, crescută peste 500 mg/dl, totuşi ea nu se corelează cu severitatea cetoacidozei. O glicemie de 600 mg/dl se poate întâlni ocazional la pacienţi fără cetoacidoză, în timp ce în unele cetoacidoze severe, glicemia iniţială poate fi sub 400 mg/dl.

Cetoacidoza diabetică severă poate surveni la un diabetic anterior necunoscut ("cetoacidoză severă inaugurală"), sau poate surveni la un diabetic cunoscut, datorită unei cauze bine definite. Se apreciază că aproximativ 60% din cazuri se datoresc unor afecţiuni declanşante (viroze, pneumopatii, intoleranţă digestivă, gastroenterită acută, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, gangrenă diabetică etc.); 20% din cazuri se datoresc întreruperii insulinoterapiei (de regulă, când bolnavul nu se poate alimenta, sau în situaţii accidentale); 20% se datoresc unor cauze diverse: sarcină, stres, abateri de la dietă etc.

26.2. Fiziopatologia cetoacidozei severe (6, 415, 484, 485, 486; LP: 9, 11, 14, 48, 58, 76, 81, 219)

Corpii cetonici sanguini (sau mai corect acizii cetonici, întrucât ei se găsesc disociaţi la pH-ul organismului), acidul acetil-acetic, acidul β-hidroxibutiric şi acetona sunt metaboliţi normali, a căror concentraţie plasmatică este de circa 1 mEq/l. Două treimi sunt reprezentate de acidul β-hidroxibutiric şi o treime de acidul acetil-acetic. Acetona se găseşte în concentraţii mici. Importanţa ei constă în faptul că, fiind volatilă, se elimină prin respiraţie.

Producţia de corpi cetonici creşte în mod considerabil în postul prelungit, când este de aproximativ 1500 mMol/zi. Pentru ca valoarea

Scanned with OKEN Scanner

plasmatică să rămână normală, o cantitate echivalentă trebuie utilizată de către ţesuturile care pot arde acest carburant: creierul, rinichiul şi epiteliul intestinal. O parte se elimină prin urină sub formă de NH_4^+.

În cetoacidoza diabetică, concentraţia plasmatică a corpilor cetonici depăşeşte 5 mEq/l ajungând până la 15-20 mEq/l. Cetogeneza excesivă se datoreşte în acest caz, mobilizării marcate a acizilor graşi liberi din ţesutul adipos (datorită hipoinsulinismului) şi scăderii hepatice a malonil-CoA (datorită excesului de glucagon), care deviază metabolismul oxidativ al trigliceridelor către producţia crescută de corpi cetonici. La această producţie crescută se adaugă subutilizarea lor periferică.

Fiziopatologia cetoacidozei diabetice severe este complexă. Deficitul *absolut* de insulină se întâlneşte în două situaţii: în cetoacidoza diabetică inaugurală şi în cazul întreruperii insulinoterapiei. Deficitul *relativ* de insulină se întâlneşte mult mai frecvent şi se datoreşte hiperproducţiei hormonilor de contra-reglare (catecolamine, glucagon, cortizol şi STH) (fig.26.1). În ambele situaţii catabolismul proteic şi lipidic sunt mult crescute. Ele accentuează *hiperglicemia* indusă de deficienţa insulinică, care la rândul ei declanşează secvenţele fiziopatologice care duc la pierdere de apă şi electroliţi pe cale urinară. Aceste pierderi sunt accentuate uneori de vărsături şi diaree, şi mai ales, de *perspiratio insensibile* din stările febrile (prin care se pierd 350 ml/24 h pentru fiecare 1°C peste 37°C) şi prin respiraţia acidotică de tip Kussmaul (150 ml/h).

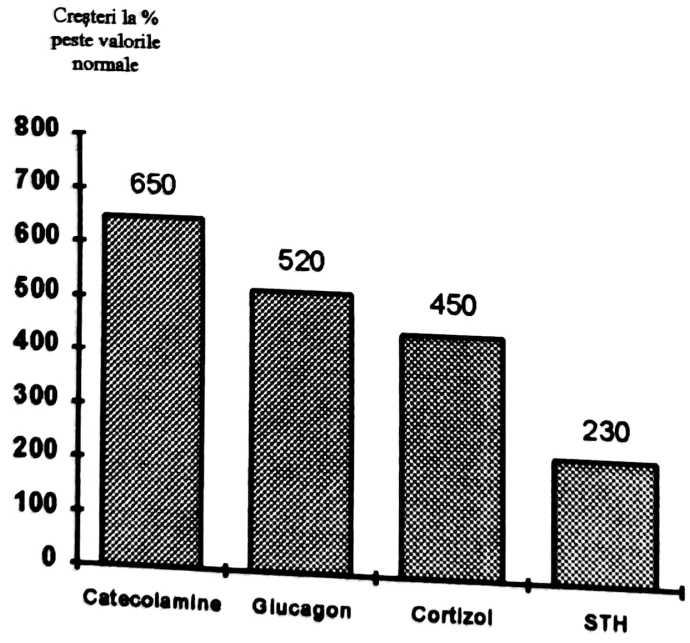


Fig.26.1. *Creşterile hormonilor de contrareglare înregistrate în cetoacidoza diabetică severă*

Dezechilibrele hidro-electrolitice sunt complexe. Datorită acidozei e.c., K^+ iese din celulă în schimbul ionului H^+ şi a Na^+. Pentru acest motiv de regulă în plasmă K^+ este crescut, iar Na^+ este scăzut.

Odată cu poliuria, şi mai ales cu eliminarea urinară a corpilor cetonici, se elimină în mod obligatoriu (sub formă de săruri cetonice) K^+, Na^+, Ca^{+2}, Mg^{+2}, fosfor, astfel încât într-o cetoacidoză severă, pierderile realizate sunt importante (fig. 26.2. şi tabelul 26.1)

Scanned with OKEN Scanner

Inventarul tulburărilor metabolice, hidroelectrolitice, acidobazice, nervoase, hormonale, hemodinamice, hemoreologice, enzimatice etc. este atât de mare, încât ele sunt practic imposibil de evaluat. Nu cunoaştem altă situaţie patologică, în care evantaiul tulburărilor să fie atât de extins ca cel din cetoacidoza diabetică severă. De aici şi gravitatea acestei tulburări, şi mai ales dificultatea aplicării unui tratament corespunzător fără a cunoaşte parametrii biochimici esenţiali (vezi tabelul 25.1).

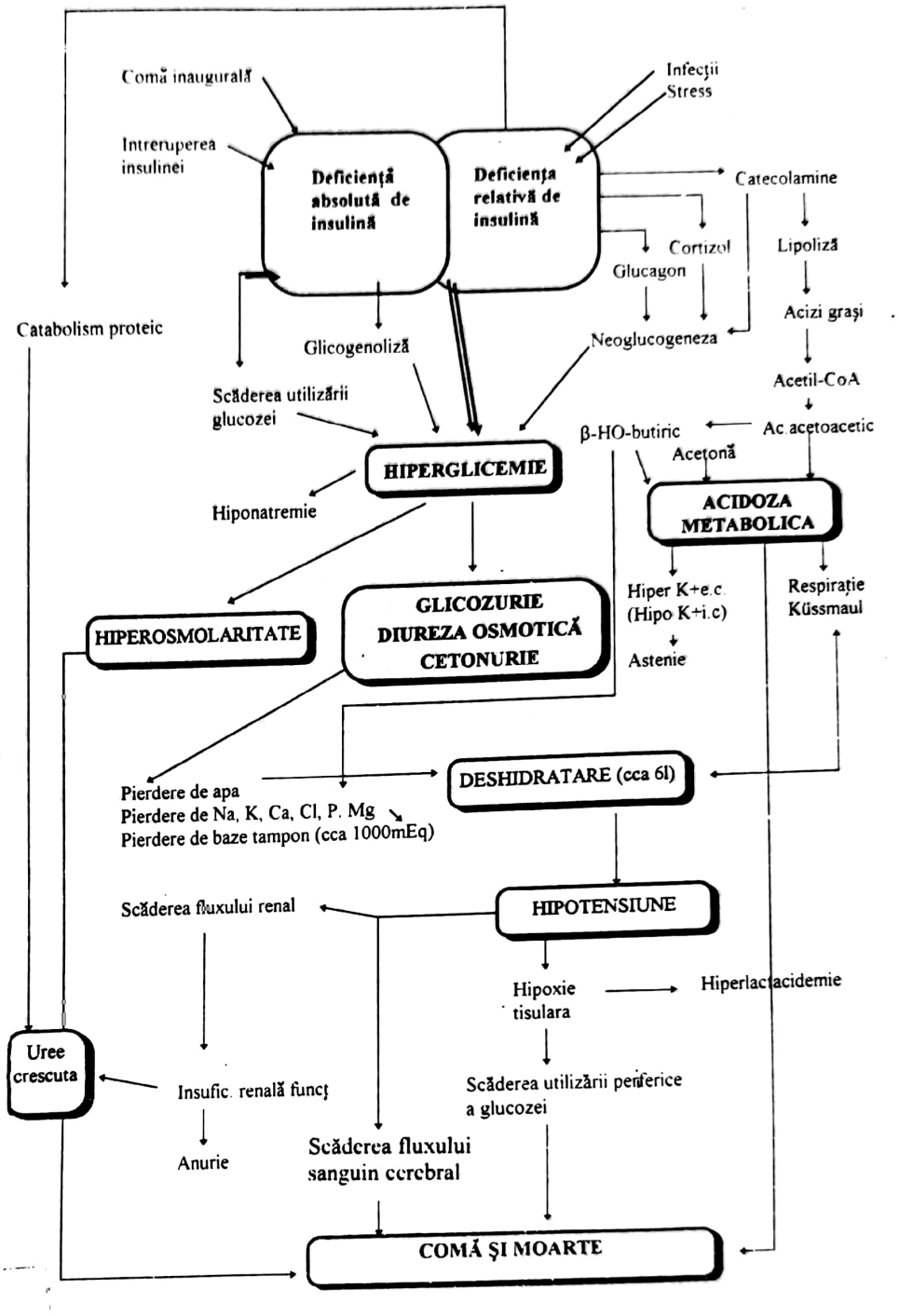


Fig. 26.2. *Fiziopatologia comei diabetice*

Înţelegerea fiziopatologiei cetoacidozelor diabetice este esenţială, întrucât tratamentul înseamnă parcurgerea inversă a căilor patologice din fig. 26.2. În acest proces trebuie ţinut seama de caracterul *interdependent* al tulburărilor, astfel încât o condiţie esenţială a succesului terapeutic constă în *corectarea lent-progresivă* şi *paralelă* a tuturor tulburărilor existente. Omisia, chiar temporară, a unui element terapeutic esenţial (K^+ sau Na^+, de exemplu) se poate solda cu pierderea bolnavului, chiar dacă evoluţia celorlalţi parametrii (glicemie, pH, cetonemie) indică o ameliorare evidentă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 26.1. *Deficitele hidroelectolitice medii din cetoacidoza diabetică severă**

Apă	5-8 l
Baze tampon	800-1000 mEq
Sodiu	400-600 mEq
Potasiu	300-600 mEq
Calciu	1000-1500 mg
Fosfor	75-150 mEq
Magneziu	50-75 mEq

* în unele situaţii, deficitele pot fi mult mai mari.

26.3. Tabloul clinic (484, 485, 486, 487; LP 48, 81, 219)

Tabloul clinic este variabil de la caz la caz. Starea de conştienţă, care poate fi apreciată calculând scorul Glasgow (tabelul 26.2), variază de la starea vigilă ("comă metabolică"), în care pacientul se internează "pe picioare", până la coma profundă cu un scor Glasgow 3 ("*coma carus*").

Tabelul 26.2 *Calculul scorului Glasgow**

Funcţia explorată	**Scor**
Deschiderea ochilor	
- spontană	4
- la cerere	3
- la durere	2
- lipsa răpunsului	1
Răspunsul motor	
- răspuns la cerere	6
- după stimuli dureroşi localizabili	5
- retracţie în flexie, adaptată	4
- flexie rigidă (de decorticare)	3
- extensie rigidă (de decerebrare)	2
- lipsa răspunsului	1
Răspuns verbal	
- conversaţie, bine orientat	5
- conversaţie, dezorientat	4
- cuvinte fără sens	3
- sunete neinteligibile	2
- lipsa răspunsului	1

* Scala merge de la 15 (conştienţă completă) la scorul 3 ("*coma carus*")

Numai 10% din "comele" diabetice cetoacidotice evoluează cu alterarea stării de conştienţă. Prognosticul acestora este totdeauna mai sever, mortalitatea lor fiind net mai mare decât cea înregistrată la pacienţii internaţi în "comă vigilă".

Bolnavul prezintă semnele de deshidratare (piele şi mucoasă uscate, limbă prăjită), iar în cazurile severe hipotonia globilor oculari (semnul

Scanned with OKEN Scanner

Krause), iar la copil, depresiunea fontanelelor. Datorită hiperosmolarităţii plasmatice, tensiunea arterială este menţinută multă vreme în limite acceptabile. O hipotensiune iniţială este întâlnită în aproximativ un sfert din cazuri şi este un semn de prognostic grav.

Bolnavul este astenic (datorită hipopotasemiei i.c.), hipoton. Pe acest fond, contrastează respiraţia acidotică ("setea de aer" sau respiraţia Kussmaul), amplă şi cu frecvenţă relativ joasă (18-20/min). Când coma este profundă, respiraţia se modifică, devenind stertoroasă, de tip Cheyne-Stockes sau superficială. Mirosul de acetonă al expirului este un semn diagnostic de foarte mare valoare.

Semnele digestive (greţuri, vărsături şi dureri abdominale), care pot mima un abdomen acut, se întâlnesc în circa 20% din cazuri, în special la copii.

Chiar în prezenţa unei infecţii, în stadiul de comă diabetică, temperatura pacientului este normală sau scăzută. În acest caz, febra poate apărea după ce s-au corectat deja tulburările hidroelectrolitice majore. În absenţa unei infecţii, numărul de leucocite este, de regulă, crescut.

Întrucât factorul declanşator este variabil, la acest tablou se mai adaugă semnele afecţiunii iniţiatoare: infarctul miocardic, pneumonia, accidentul vascular cerebral etc.

26.4. Diagnosticul cetoacidozei severe (485, 486; LP 48, 81, 219)

Diagnosticul corect al acestei tulburări nu poate fi făcut decât pe baza tabloului biochimic. Obţinerea rezultatelor de la prima prelevare de sânge poate dura 30-60 min., uneori chiar mai mult. Pentru acest motiv, după recoltarea sângelui, se montează o perfuzie cu ser fiziologic şi, dacă diagnosticul este sigur (confirmat de determinarea glicemiei pe testul de culoare) se administrează prima doză de insulină.

Dintre parametrii biochimici, de o importanţă vitală sunt: glicemia, pH-ul, K^+, Na^+ şi osmolaritatea plasmatică. Valoarea glicemiei va determina doza de insulină administrată iniţial; valoarea K^+ va determina introducerea de la început sau ulterior a clorurii de potasiu; valoarea Na^+ poate fi normală (137-147 mEq/l) sau mai ades (în circa 50% din cazuri), scăzută (< 137 mEq/l). Într-un număr mic de cazuri, în special la vârstnici, Na^+ poate fi crescut (>147 mEq/l). Valoarea sodiului plasmatic va determina alegerea *tonicităţii* soluţiilor de rehidratare. Împreună cu glucoza sanguină, Na^+ este principalul determinant al osmolarităţii e.c. Când aceasta este calculată, valoarea poate fi scăzută (situaţie rară), normală (de regulă, hiperglicemică şi hiponatremică) sau crescută (exclusiv hiperglicemică sau mixtă, hiperglicemică şi hipernatremică). Când Na^+ plasmatic este mic, trebuie ştiut că ceea ce induce hiperosmolaritatea plasmatică este *numai glucoza*. Dacă glicemia este scăzută rapid (lucru realizabil prin

Scanned with OKEN Scanner

administrarea unor doze mari de insulină), riscul *colapsului vascular* şi al *edemului cerebral*, sunt mari. Aceste complicaţii pot fi prevenite prin administrarea unor soluţii electrolitice *hipertone*, cu aport de sodiu crescut.

Cunoaşterea gradului acidozei metabolice este importantă atât pentru aprecierea cantităţilor de soluţii alcalinizante necesare, cât şi pentru interpretarea corectă a K^+ plasmatic. Un K^+ plasmatic normal, la un pacient cu acidoză, înseamnă un important deficit i.c. al acestui ion. Pentru acest motiv, corectarea acidozei trebuie făcută *lent* şi paralel cu administrarea clorurii de potasiu.

Ureea sanguină crescută indică catabolismul proteic excesiv şi un grad de insuficienţă renală funcţională, secundară deshidratării şi dezechilibrelor electrolitice din celulele tubilor renali.

Deficienţele hidroelectrolitice din cursul cetoacidozei redate în tabelul 26.1 sunt mai mari în cetoacidoza inaugurală decât în cea survenită la diabeticii deja cunoscuţi.

Investigaţii suplimentare pot fi necesare: traseul ECG, Rx toracic, hemoleucograma, hemocultura, urocultura.

Modificările ECG din *hiperpotasemii* includ: creşterea amplitudinii undei T ("T ascuţit"), dispariţia undei T, lărgirea QRS, traseu bifazic QRS-T; tulburări de ritm: bradicardie sinusală, oprire sinusală, bloc atrioventricular de gradul I, ritm nodal sau idioventricular, fibrilaţie ventriculară şi oprire cardiacă.

Modificările ECG din *hipopotasemii* includ: scăderea amplitudinii undei T, denivelarea segmentului ST, alungirea intervalului QT, mascat de regulă, de apariţia undei U (undă comună TU).

26.5. Tratamentul cetoacidozei severe (484, 485, 486; LP: 22, 27, 28, 29, 39, 40, 43, 48, 72, 81, 219)

Tratamentul are următoarele obiective:

- Combaterea tulburărilor *metabolice*, în speţă a hiperglicemiei, pentru carese utilizează insulina cu acţiune rapidă (cristalină), singura care poate fi folosită atât i.v., cât şi i.m. sau s.c.;
- Combaterea tulburărilor *hidroelectrolitice* folosind una din soluţiile a căror compoziţie este redată în tabelul 26.3;
- Combaterea tulburărilor *acidobazice*, precum şi acoperirea *nevoilor energetice*, folosind o asociere potrivită între soluţiile alcaline, insulina şi soluţiile glucozate;
- Combaterea tulburărilor *hemodinamice*, folosind rehidratarea cu soluţii având o osmolaritate adaptată situaţiei, hemisuccinat de hidrocortizon, iar în cazuri de excepţie, soluţii macromoleculare sau plasmă;
- Combaterea *factorului infecţios*, atât al celui evident, cât şi a celui "ascuns" sau al celui "potenţial", folosind un tratament antibiotic cu

Scanned with OKEN Scanner

spectru larg. Absenţa febrei poate fi înşelătoare, iar capacitatea de apărare a pacientului, scăzută.

Tabelul 26.3. *Soluţiile folosite în tratamentul urgenţelor metabolice*

Soluţia folosită şi compoziţia	Conţinutul în					
	Na^+ (mEq/l)	Cl^- (mEq/l)	CO_3^- (mEq/l)	K^+ (mEq/l)	Glucoză (g)	mOsm
Serul fiziologic (NaCl, 9g/l)	154	154	-	-	-	309
Soluţii alcaline						
- hipertonă (NaCl 10g + CO_3Na_2 $10H_2O$ 5g/l)	206	171	17	-	-	395
- izotonă (NaCl 7,5g + idem)	163	128	17	-	-	308
- hipotonă (NaCl 5g + idem)	119	85	17	-	-	222
Clorură de potasiu (200 g/l): 1g/5 ml*	-	13,5/g	-	13,5/g	-	27/g
Glucoză 20% (200 g/l)	-	-	-	-	200	1100
Glucoză 10% (100 g/l)	-	-	-	-	100	550
Glucoză 5% (50 g/l)	-	-	-	-	50	275
Bicarbonat de sodiu (14 g/l)**	166,6	-	166,6	-	-	333

* - 1 g NaCl conţine 17,1 mEq Na şI 17,1 mEq Cl; 1 g KCl conţine 13,5 mEq K şI 13,5 mEq Cl

** - Soluţia THAM conţine: Tri-hidroxi-metil-amino-metan 36 g + NaCl 1,72 g/l

În momentul sosirii pacientului, se va face rapid examenul clinic (inspecţia tegumentelor, determinarea gradului de deshidratare, tensiunii arteriale şi ritmului cardiac, examenul abdominal şi examenul neurologic cu determinarea profunzimii comei), paralel cu recoltarea urinei şi sângelui pentru determinările biochimice, după care se montează o perfuzie cu ser fiziologic. Scoaterea unei eventuale proteze dentare, golirea stomacului cu ajutorul sondei (la pacienţii prezentând pareză gastrică) sau introducerea unei sonde urinare, pot fi necesare, dar nu obligatorii. Se determină glicemia pe test şi se efectuează ECG. Când abordul venos este dificil (vene subţiri şi friabile) la un pacient aflat în "comă clinică", precum şi la bolnavii agitaţi, devine imperioasă efectuarea unei denudări pentru a introduce un catater venos prin care să poţi administra soluţiile necesare, la ritmul adecvat.

Dacă glicemia determinată pe test depăşeşte 500mg/dl, doza iniţială de insulină va fi de 20 U i.v. şi 20 U s.c. În cazul în care cetoacidoza este inaugurală sau atunci când semnele ECG indică hipopotasemia, KCl va fi introdusă de la început, 1g (13,5 mEq K) în 250 ml ser fiziologic. În primele 30 minute, până la obţinerea valorilor biochimice iniţiale (glicemie, pH, Na, K şi Cl), se va continua administrarea serului fiziologic. Soluţia alcalinizantă va fi aleasă în funcţie de valoarea Na plasmatic: Na < 137 mEq/l = soluţie hipertonă; Na între 137-147 mEq/l = soluţie izotonă; Na > 147 mEq/l = soluţie hipotonă.

În primele 2-4 ore de tratament, atâta timp cât glicemia rămâne peste 400 mg/dl, rehidratarea se va face prin alternarea serului fiziologic, în care se va administra şi KCl, cu soluţiile electrolitice alcaline, în raport de 2/3 la 1/3. Ritmul iniţial va fi de 1-1,5 l/h, care va fi scăzut ulterior la 0,5-1 l/h, în funcţie de gradul de deshidratare şi de semnele de corectare a acesteia.

Scanned with OKEN Scanner

La 2 ore de la începerea tratamentului se vor repeta parametrii biochimici, iar tratamentul va fi reconsiderat astfel: dacă glicemia a scăzut într-un ritm convenabil (75-100 mg/h) se va efectua o a doua administrare i.v. de insulină, folosind aceeaşi doză (20U); dacă scăderea glicemică a fost mai mică, doza poate fi dublată sau triplată (în special când glicemia este mai mare de 700 mg/dl); dimpotrivă, dacă scăderea a fost mai mare, doza administrată va fi de 16 sau chiar 10 U i.v.

Când scăderea glicemică a fost mare, iar valorile tind să scadă sub 400 mg/dl, se pot introduce soluţiile glucozate 20% sau 10%, corectate cu insulină (1 U la 2g de glucoză în soluţie). Acest lucru se întâmplă, de regulă, după 4-5 ore de tratament. Ocazional însă, ea poate fi necesară după numai 2 ore de tratament. Dimpotrivă, când glicemia rămâne crescută (peste 500 mg/dl) în ciuda dozelor mari de insulină (300-500 U i.v.), rehidratarea va continua a se face numai cu ser fiziologic şi soluţii alcalinizante.

Evaluările făcute din 2 în 2 ore în prima parte a tratamentului, apoi la 3-6 ore interval (când evoluţia este cea predictibilă), vor stabili *conduita terapeutică* prin care se urmăresc următoarele obiective:
menţinerea unei tensiuni arteriale acceptabile;

- scăderea lentă a glicemiei, cu circa 75-100 mg/dl/h;
- corectarea acidemiei, cu 0,1 Unităţi de pH/h;
- corectarea hipernatremiei sau a hiponatremiei şi, în consecinţă, a tulburărilor de osmolaritate plasmatică (hiponatremia este mai periculoasă, în special la pacienţii la care glicemia scade rapid);
- menţinerea permanentă a valorilor K^+ plasmatic peste 3,5 mEq/l.

Cantitatea de lichide administrată în primele 24 h într-o comă diabetică obişnuită este de circa 8 l. Dintre aceştia, circa 4 l vor fi reprezentaţi de serul fiziologic; 2000 ml de soluţii alcalinizante şi 2000 ml de soluţii glucozate. Ritmul administrării lichidelor va fi iniţial mai rapid, urmând apoi să fie scăzut în raport cu evoluţia parametrilor hemodinamici şi cu diureza bolnavului. În cazurile grave, administrarea soluţiilor va fi făcută numai i.v. Calea orală poate fi folosită cu prudenţă la pacienţii conştienţi şi cu toleranţă digestivă bună. Un aport oral prea mare de lichide se va manifesta prin apariţia vărsăturilor. Acestea pot să exprime o dilataţie acută gastrică asociată unei gastrite erozive şi manifestată prin vărsături "în zaţ de cafea".

Când patul venos al pacientului este precar, poate fi utilizată, numai în cazurile de severitate moderată, calea de administrare s.c., evident numai pentru soluţiile izotone (ser fiziologic, glucoză 5%). Soluţiile hipertone sunt dureroase sau pot induce necroze.

Rolul soluţiilor glucozate este multiplu: asigură un aport energetic necesar; blochează cetogeneza şi, în consecinţă, are o acţiune antiacidotică; permite administrarea de "apă neelectrolitică" necesară la pacienţii cu

Scanned with OKEN Scanner

tendinţă la hipernatremie; evită scăderea prea rapidă a glicemiei (prevenind edemul cerebral) şi ulterior, apariţia hipoglicemiilor tardive.

Necesarul insulinic este în jur de 250 U în primele 24 h, uneori mai mic (în special în comele inaugurale), alteori mai mare (în special la pacienţii cu infecţii severe sau aflaţi în colaps vascular prelungit). Cea mai mare cantitate (circa 150 U, reprezentând aproximativ 2/3 din doza totală) va fi administrată i.v., iar restul s.c., la interval de 6 ore. Insulina cristalină poate fi administrată şi i.m. (cu timp de acţiune intermediar între insulina administrată i.v. sau s.c.) sau în perfuzie i.v. continuă în ser fiziologic, la un ritm de circa 6 U/h. Datorită particularităţilor individuale de răspuns, precum şi faptului că sensibilitatea la insulină se poate modifica de la o oră la alta, o condiţie esenţială a conducerii insulinoterapiei este adaptarea continuă a dozelor la răspunsul apreciat prin determinarea repetată a glicemiilor.

- Tratamentul cu heparină (5000 U la 8 ore, i.v. sau s.c.) este indicat la pacienţii vârstnici obezi, la care apariţia unor tromboze este foarte probabilă şi la care a fost exclusă existenţa hemoragiei cerebrale.

Alte câteva reguli de care trebuie să ţinem seama sunt:

- Urmărirea stării de conştienţă ca şi monitorizarea presiunii arteriale, a ECG şi a diurezei, trebuie făcută la intervale scurte. Ritmul perfuziilor trebuie scăzut dacă diureza are tendinţă de creştere. O diureză abundentă antrenează pierderi electrolitice şi de baze tampon, pe care medicul va încerca să le recupereze, intrând într-un adevărat cerc vicios;
- Instalarea *edemului cerebral*, care face parte din complicaţiile "tratamentului inadecvat" al comei diabetice, poate surveni după o perioadă de ameliorare clinică şi de corectare (aparent favorabilă) a unor tulburări, precum acidoza sau hiperglicemia. Chiar atunci când aceşti parametri evoluează în sensul dorit, o viteză prea mare de corectare a lor poate fi fatală;
- Abordul venos poate fi uneori dificil, în special la copii. Înainte de a recurge la denudarea chirurgicală a unei vene, poate fi încercată folosirea venei jugulare. Când denudarea nu este posibilă, calea venoasă (eventual intra-femurală) va fi utilizată pentru administrarea de insulină, de soluţii alcaline şi de ser fiziologic cu KCl; serul fiziologic şi soluţia glucozată 5% pot fi adminstrate lent s.c. sau i.m. Aceeaşi cale poate fi utilizată pentru administrarea insulinei.
- Dacă decompensarea este întreţinută de o cauză abordabilă (un flegmon de exemplu), această cauză trebuie înlăturată cât mai curând posibil;
- La pacienţii vârstnici, ritmul administrării lichidelor va fi dictat de funcţia cardiacă, luând în considerare pericolul supraîncărcării patului vascular şi a edemului pulmonar acut. Când există semne de insuficienţă cardiacă, tratamentul tonicardiac va fi introdus de la început;

Scanned with OKEN Scanner

- În cazul scăderii periculoase a tensiunii arteriale (apreciată în funcţie de nivelul de la care s-a pornit), susţinerea acesteia trebuie să primeze faţă de alte tulburări, recurgând la doze mari de hemisuccinat de hidrocortizon (100-200 mg în 4-6 ore de perfuzie) sau la soluţii macromoleculare (Dextran) ori plasmă;
- Lipsa reluării diurezei (după excluderea retenţiei urinare prin sondarea vezicală) este de prost augur, indicând condiţii hemodinamice precare şi o perfuzie renală scăzută.

26.6 Mortalitate (484, 485, 486; LP: 48, 81, 219)

Procentul mortalităţii prin comă diabetică depinde de modul de raportare a acesteia. În coma diabetică "simplă" survenită la persoane tinere, fără complicaţii cronice majore, ea poate fi totdeauna evitată. Dimpotrivă, la vârstnici, la care există un factor declanşator sever (infarct miocardic, accident vascular cerebral, infecţii severe, abdomen acut complicat cu cetoacidoază etc.), moartea poate surveni în momentul în care tulburările specifice cetoacidozei au fost total sau parţial corectate. Moartea se datoreşte în acest caz, nu comei diabetice, ci factorului declanşant care nu a putut fi stăpânit terapeutic.

Există o mare diferenţă între mortalitatea înregistrată în centrele specializate (sub 0,5% în comele "simple" şi între 5-15% în comele "complicate") şi cea înregistrată în serviciile medicale nespecializate (5-10% în comele "simple", 20-50% în cele "complicate").

Când moartea survine în comele diabetice inaugurale sau în cele "necomplicate", ea se datoreşte totdeauna unei cauze *evitabile*. Analizând cu atenţie asemenea situaţii, aceste cauze sunt:

- moartea prin *hipopotasemie*, datorită aportului insuficient de K^+, motivat de o valoare a K^+ iniţial normală sau crescută, şi neglijată ulterior. În special în comele inaugurale, corectarea acidozei, administrarea insulinei şi a glucozei induc o fugă brutală a K e.c. către spaţiul intracelular, cu riscul aritmiilor menţionate anterior şi, în final, a fibrilaţiei ventriculare. Această elementară greşeală face numărul cel mai mare de victime.
- moartea prin *hiperpotasemie* este şi ea posibilă, dar numai în condiţii accidentale (de exemplu: administrarea unei cantităţi mari de KCl în soluţie concentrată, la un pacient cu hiperpotasemie şi insuficienţă renală). Ea se întâlneşte foarte rar. Dimpotrivă, hipopotasemia este aproape invariabil întâlnită după primele 24 h de tratament, în comele diabetice inaugurale;
- moartea prin *edem cerebral* sau prin *colaps vascular*, poate surveni ca urmare a scăderii prea rapide a *osmolarităţii plasmatice eficiente*. Acest lucru se înregistrează, de regulă, la pacienţii cu hiperosmolaritate hiponatremică (Na^+ iniţial mic), la care scăderea rapidă a glicemiei va

Scanned with OKEN Scanner

înlătura suportul osmotic e.c., cu cele două consecinţe menţionate (edemul cerebral şi colapsul vascular). Prevenirea acestei complicaţii se face prin utilizarea soluţiilor electrolitice de tonicitate adaptată cazului, precum şi prin utilizarea la timp a soluţiilor glucozate.

O greşeală elementară, înregistrată mai frecvent la medicii tineri, derivă din ambiţia corectării cât mai grabnice a hiperglicemiei şi, mai ales, a acidozei. *Alcalinizarea prea rapidă* (folosirea bicarbonatului de sodiu, a soluţiei THAM sau a altor soluţiilor alcalinizante-menţionate în tabelul 26.3-în cantităţi prea mari) implică patru pericole:

- produce o *migrare rapidă a* K^+ din spaţiul e.c. către celulă (cu pericolul hipopotasemiei);
- *creşte fluxul sanguin cerebral* ca urmare a "acidozei paradoxale" din lichidul cefalo-rahidian (datorită trecerii mai rapide a CO_2, faţă de HCO_3^- prin bariera hemato-encefalică), fiind unul din factorii de inducere a edemului cerebral;
- *scade oxigenarea tisulară* prin devierea la dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei, ca urmare a suprimării acidozei. În cetoacidoza diabetică netratată, această curbă este menţinută la un nivel "normal", datorită intervenţiei antagonice a acidemiei (cu tendinţă de deviere la stânga) şi a scăderii 2,3-disfosfogliceratului (cu tendinţă de deviere la dreapta a curbei). Suprimarea rapidă a acidemiei înainte de refacerea concentraţiei normale a 2,3-difosfogliceratului, va favoriza devierea la dreapta a curbei menţionate, ceea ce înseamnă o afinitate crescută a Hb pentru oxigen şi, în consecinţă, producerea hipoxiei tisulare. Aceasta explică valorile mai mari ale acidului lactic plasmatic, care în condiţii de hipotensiune arterială va favoriza instalarea *acidozei lactice*.
- instalarea *alcalozei* post-terapeutice precum şi creşterea producţiei de CO_2 şi supraîncărcarea patului vascular.

26.7. Particularităţile cetoacidozei inaugurale (484, 485, 486; LP: 48, 81, 168, 219)

Cetoacidoza inaugurală merită o atenţie deosebită datorită particularităţilor sale diagnostice, biochimice şi terapeutice. *Diagnosticul cetoacidozei* survenite la un pacient necunoscut ca diabetic este, de regulă întârziat, datorită nerecunoaşterii ei la vreme. Un diabetic internat în comă inaugurală este văzut în medie de 2-3 medici înaintea instalării comei şi a precizării diagnosticului. *Biochimic*, cetoacidoza inaugurală se caracterizează printr-o masivă depleţie i.c. de potasiu, printr-o acidoză mai profundă (epuizarea bazelor tampon ale organismului), în timp ce glicemia este uneori mai mică (sub 500 mg) decât ne-am aştepta, ţinând seama de gravitatea comei. Aceste caracteristici decurg din evoluţia prelungită a

Scanned with OKEN Scanner

dezechilibrului metabolic care, nediagnosticat la vreme, duce la epuizarea rezervelor hidroelectrolitice, de baze tampon şi de glicogen hepatic.

Terapeutic, sensibilitatea la insulină este bună, iar complicaţiile terapeutice reprezentate de *hipopotasemie* şi *edemul cerebral* se întâlnesc mult mai frecvent. Pentru acest motiv urmărirea evoluţiei unei cetoacidoze inaugurale trebuie să fie foarte atentă, iar parametrii biochimici determinaţi la intervale mai scurte de timp (la fiecare 1-2 ore).

26.8. Particularităţile cetoacidozei severe a copilului (484, 485, 486; LP: 48, 81, 219)

Tratamentul cetoacidozei la copil trebuie să ţină seama de "spaţiul lichidian" al acestuia, care variază între 6 l la un copil de 8 luni (cântărind 9 Kg), 12 l la un copil de 3 ani (cântărind 18 Kg) şi 20 l la un copil de 6 ani (cântărind 28 Kg). Aceste cifre sunt numai aproximative, variabilitatea interindividuală fiind foarte mare.

Cantităţile de insulină şi de lichide administrate trebuie să fie calculate în funcţie de greutatea corporală. În tabelul 26.4 redăm un îndreptar privind tratamentul cetoacidozei copilului.

Tabelul 26.4. *Tratamentul cetoacidozei copilului.*

	Timp(24h)		
	Primele 4 ore	Următoarele 10 ore	Celelalte10 ore
Ser fiziologic (0,9 %; 309 mEq/l):	20 ml/Kg	10 ml/Kg	5 ml/Kg
KCl (1 g = 13,5 mEq K şi 13,5 mEq Cl):	40 mEq/l (circa 1 g KCl la 250 ml ser fiziologic sau glucoză 5%)		
Insulina Actrapid:	0,1 U/Kg/h*	→	2,4U/Kg/24h
Soluţie alcalină izotonă (309 mOsm/l), la pH< 7,20:	10ml/Kg corp/primele 6h**		
Cantitatea maximă de lichide:	4 l/m^2/24 h***		

* Pentru un copil de 30Kg, în 24 h = 72 U. Doza poate fi însă, mai mare sau mai mică în funcţie de răspuns;

** Pentru un copil de 30Kg, 300 ml, administraţi câte 50 ml/h, alternativ cu ser fiziologic;

*** Necesarul zilnic, conform deficitului existent este de circa 100-150 ml/Kg corp. Dacă există pierderi suplimentare (diaree, febră, dispnee), ele vor fi compensate prin creşterea corespunzătoare a lichidelor administrate.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **27**

COMA HIPEROSMOLARĂ FĂRĂ CETOACIDOZĂ

27.1. Definiţie şi frecvenţă (484, 485, 486,4 87; LP: 11, 38, 39, 43, 45, 54, 76,129,219)

Coma diabetică hiperosmolară fără cetoacidoză este definită prin: absenţa cetoacidozei la un pacient având o hiperosmolaritate plasmatică exclusiv hiperglicemică sau mixtă (hiperglicemică şi hipernatremică), ce depăşeşte 350 mOsm/l.

Aproxiamtiv 12% din comele diabetice internate într-un serviciu specializat de urgenţe metabolice sunt come hiperosmolare fără cetoacidoză. În afara acestora, trebuie ştiut că peste 60% din cetoacidozele diabetice severe evoluează cu o osmolaritate plasmatică > de 330 mOsm/l, uneori depăşind 375 mOsm/l.

Criteriile de diagnostic:

- osmolaritate plasmatică > 350 mOsm/l;
- glicemie > 600 mg/dl;
- pH > 7,25; HCO_3^- >15 mEq/l;
- absenţa cetozei importante; semne de deshidratare masivă.

27.2. Fiziopatologie (485, 487,488; LP: 11, 45, 57, 59, 65, 72)

Coma hiperosmolară tipică fără cetoacidoză caracterizează un pacient cu DZ de tip 2, aflat pe medicaţie orală sau numai pe dietă, cu diabetul neglijat şi prezentând un proces evident de ateroscleroză sistemică. Factorul *predispozant* este reprezentat de ateroscleroza cerebrală, care produce o alterare a sistemului de osmoreglare, în sensul toleranţei crescute pentru valori mai mari ale osmolarităţii plasmatice, situate de regulă, în jurul valorii 320-330 mOsm/l. Absenţa senzaţiei de sete, care menţine în mod obişnuit un echilibru hidro-osmolar normal, explică tendinţa netă către valori crescute ale osmolarităţii plasmatice.

Pe acest fond, un **factor declanşator** (tabelul 27.1) capabil să accentueze deshidratarea hipertonă (pierdere de apă fără electroliţi sau

Scanned with OKEN Scanner

pierdere de lichide hipotone), va creşte brusc gradul de deshidratare, realizând o osmolaritate plasmatică hiperglicemică şi hipernatremică a cărei valoare se apropie de 400 mOsm/l.

Tabelul 27.1. *Etiologia deshidratărilor hipertone*

1. Hipernatremii prin scăderea aportului de apă

(a)Alterarea mecanismului setei

(b)Deprivarea de apă

2. Hipernatremii prin creşterea eliminărilor de apă

(a) *Pierderi cutanate şi pulmonare*

- Şocul caloric
- Transpiraţii excesive
- Arsuri
- Polipnee

(b) *Pierderi digestive*

- Diaree
- Vărsături
- Aspiraţie gastrică sau intestinală, fistule digestive

(c) *Pierderi renale*

- Diabet insipid neurogen
- Diabet insipid nefrogen
- Insuficienţă renală
- Rinichi hipopotasemic, hipocloremic
- Rinichi hipercalcemic
- "Nefrită cu pierdere de sare"
- Diureză osmotică indusă (manitol, uree, glucoză)
- Diureza osmotică din diabetul zaharat

Fiziopatologic, coma hiperosmolară este dominată de *absenţa cetoacidozei.* Explicaţia cea mai simplă este următoarea: insulinemia plasmatică, întâlnită în această formă de diabet este suficientă pentru a inhiba cetogeneza, dar prea mică pentru a preveni hiperglicemia. Aceasta din urmă s-ar datora, în primul rând, inhibiţiei utilizării periferice a glucozei, datorită precarităţii hemodinamicii periferice secundare hiperosmolarităţii şi deshidratării.

Menţionăm că în comele hiperosmolare care survin la vârstnici, acizii graşi liberi sunt crescuţi, iar un grad de cetoacidoză se înregistrează în

Scanned with OKEN Scanner

multe dintre ele. Valorile acidului β-hidroxibutiric nu depăşesc însă 3-5 mEq/l, motiv pentru care acidoza lipseşte sau este numai moderată.

27.3. Tabloul clinic (484, 485, 486; LP: 11, 45, 219)

În etapa *premonitorie*, care poate dura zile sau săptămâni, pacientul prezintă o astenie fizică progresivă, scăderea apetitului şi a aportului hidric (lipsa setei) şi, în consecinţă, scăderea în greutate asociată cu un anumit grad de deshidratare.

Etapa de comă hiperosmolară *manifestă* este provocată de intervenţia unor factori care induc iniţial, fie *hiperglicemie* marcată (infecţii acute, pancreatite acute, accident vascular cerebral etc.), fie o *deshidratare hipertonă* importantă (tratament diuretic intempestiv, enterocolite acute, vărsături etc.). Prezenţa hiperglicemiei, prin diureza osmotică indusă de glicozurie, reprezintă un factor suplimentar de deshidratare. (Fig. 27.1).

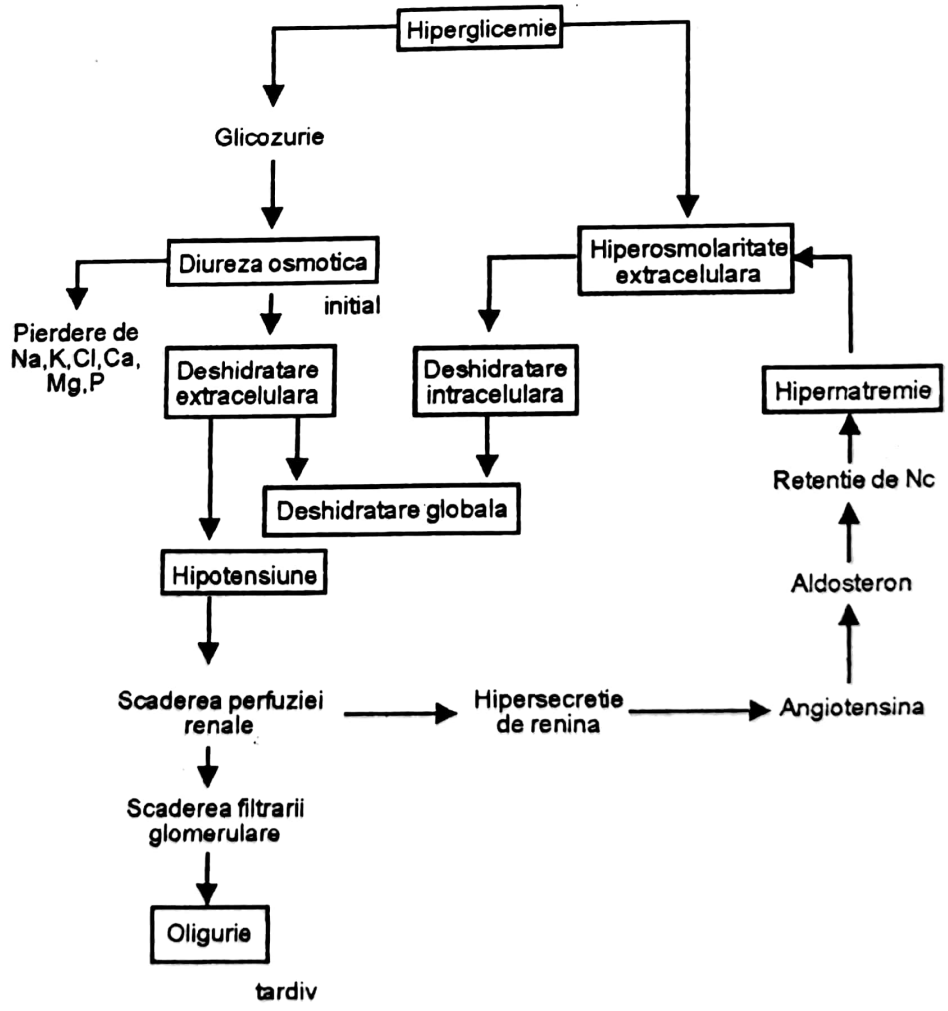


Fig. 27.1. *Fiziopatologia comei hiperosmolare.*

Scanned with OKEN Scanner

Intervenţia acestor factori, pe terenul deja predispus la hiperosmolaritate, induce rapid *tabloul clasic al comei hiperosmolare*:

- alterarea stării de conştienţă (coma merge de la obnubilare până la coma profundă şi se corelează cu gradul de hiperosmolaritate plasmatică);
- tulburări neurologice polimorfe (mioclonii, contracturi musculare, agitaţie, tremor al extremităţilor) care exprimă suferinţa cerebrală consecutivă hiperosmolarităţii;
- semne clinice de deshidratare masivă (piele uscată, limbă prăjită, hipotonia globilor oculari, hipotensiune). În această etapă poliuria este înlocuită cu oligurie, iar în cazurile extrem de grave, cu anurie.

Datorită hiperosmolarităţii, creşterii vâscozităţii sanguine şi a stării de hipercoagulabilitate, tabloul clinic se poate complica pe parcurs cu semne de tromboză intravasculară în diferite sectoare, atât periferice (ischemia acută a unui membru inferior), cât mai ales în sectorul vaselor cerebrale, cu cortegiul semnelor specifice accidentului vascular cerebral instalat progresiv.

27.4. Tabloul biochimic (485, 486; LP: 11, 45, 219)

Tulburările biochimice din coma hiperosmolară sunt complexe:

- *hiperglicemia* este prezentă totdeauna (valori variind între 600 şi 1200 mg/dl, ocazional chiar mai mari);
- *sodiul plasmatic* este crescut sau normal;
- *osmolaritatea calculată* depăşeşte 350 mOsm/l; *ureea* este crescută în aproape toate cazurile, nu atât prin catabolismul proteic crescut, cât mai ales prin scăderea perfuziei renale (insuficienţă renală funcţională);
- un anumit grad de *acidoză* (pH > 7,25 şi HCO_3^- > 15 mEq/l) poate exista, datorită insuficienţei renale, lactatului plasmatic crescut datorită hipoxiei tisulare, precum şi unui grad de cetoză. Când acidoza este mai mare, în absenţa cetozei, acidoza lactică este foarte probabilă. De altfel, aceasta se asociază frecvent comei hiperosmolare, pe care o poate complica.

27.5. Tratamentul comei hiperosmolare (LP: 11, 40, 57, 59, 72, 83, 101)

Cantităţile de lichid necesare pot depăşi 8-10 litri în 24 de ore. Viteza iniţială de administrare a lichidelor alese va fi mai mare (1,5 l/h) în primele 2 ore, apoi între 1-0,5 l/h până la acoperirea deficitului hidric calculat şi a pierderilor care survin suplimentar în timpul tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţiile utilizate vor fi cele saline hipotone (ser fiziologic diluat cu apă distilată), în special la pacienţii prezentând hipernatremie importantă. În cazurile în care răspunsul la tratamentul insulinic este bun, o metodă bună de diluare a sodiului plasmatic este administrarea de glucoză 5%, corectată cu insulină, care aduce aport de apă fără electroliţi.

Monitorizarea debitului urinar este importantă pentru precizarea momentului în care deficitul hidric este acoperit (marcat prin reluarea diurezei), moment în care ritmul perfuziilor trebuie încetinit în vederea prevenirii suprasolicitării cordului. Susţinerea funcţiei acestuia, poate necesita tratament tonicardiac.

Insulinoterapia este esenţială! Dozele necesare însă, variază foarte mult. Cel mai adesea, datorită asocierii factorului infecţios şi a hipotensiunii, necesarul insulinic este mare (câteva sute de unităţi) sau foarte mare (depăşind 1000 U/24 h). În aceste cazuri, mai importantă decât doza de insulină este corectarea parametrilor hemodinamici, ceea ce va duce la restabilirea sensibilităţii la insulină. De menţionat că există unele cazuri în care sensibilitatea la insulină este bună de la început, astfel încât necesarul nu depăşeşte 100 U/24h. Este important ca scăderea glicemică să nu se facă cu o viteza mai mare de 100 mg/dl/h, datorită pericolului instalării hipotensiunii sau a edemului cerebral (mai ales când Na^+ iniţial este scăzut).

În cazurile în care există un grad de acidoză care nu se corectează prin rehidratare cu ser fiziologic, pot fi folosite cantităţi mici de soluţii alcaline hipotone (222 mOsm/l), câte 50 ml la 2 ore, până la normalizare pH-ului sanguin.

Administrarea de potasiu este necesară când valoarea plasmatică a acestuia scade sub 4 mEq/l. Administrarea se va face sub monitorizare ECG şi controlul repetat al K^+ plasmatic.

Heparina (5000 U i.v. sau s.c. la 6 ore) este indicată la pacienţii vârstnici, cu ateroscleroză cerebrală, la care apariţia trombozelor venoase este iminentă.

În condiţii de hipotensiune (mai ales la pacienţii oligurici), rehidratarea va fi însoţită de administrarea de hemisuccinat de hidrocortizon, câte 25-50 mg în 500 ml de soluţie perfuzabilă.

Antibioterapia cu spectru larg este necesară în toate cazurile, întrucât jumătate din comele hiperosmolare sunt induse de un factor precipitant infecţios, iar la cei la care acesta nu există la început, infecţia poate surveni pe terenul biologic precar realizat de dezechilibrele biochimice multiple.

Scanned with OKEN Scanner

27.6. Prognostic şi mortalitate (484, 486, 487; LP: 11, 39, 43, 45, 54, 57, 58, 76, 219)

Dacă vârsta pacientului este sub 60 de ani, iar factorul declanşator poate fi combătut în mod eficient, tratamentul de reechilibrare hidroelectrolitică şi osmolară este urmat de o recuperare lentă, dar sigură.

Deoarece în majoritatea cazurilor, pacienţii sunt vârstnici şi taraţi, mortalitatea înregistrată în cazurile de comă hiperosmolară depăşeşte 50%. Procentul poate atinge 100% în seviciile nespecializate în care moartea unui pacient în comă hiperosmolară este considerată ca "firească". Trebuie, totuşi, menţionat că în unele din aceste cazuri moartea poate surveni în ciuda tatamentului corect şi a reechilibrării hidroelectrolitice corespunzătoare, datorită factorului declanşant necontrolabil (accident vascular cerebral acut, infarct miocardic sau infecţie severă) sau a bolilor asociate.

Orice medic trebuie să fie conştient că în asemenea cazuri grave, cea mai mică greşeală terapeutică, înseamnă pierderea bolnavului. Pentru a evita acest lucru, pe lângă urmărirea regulată (în general la 2 ore), a parametrilor biochimici, la fel de importantă este supravegherea clinică continuă şi monitorizarea parametrilor hemodinamici.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 28

ACIDOZA LACTICĂ

28.1. Semnificaţia biochimică a acidului lactic (484, 485, 486, 487; LP: 45, 46, 50)

Lactatul ia naştere prin disocierea acidului lactic după formula:

$$CH_3\text{-}CHOH\text{-}COOH <=> CH_3\text{-}CHOH\text{-}COO^- + H^+$$

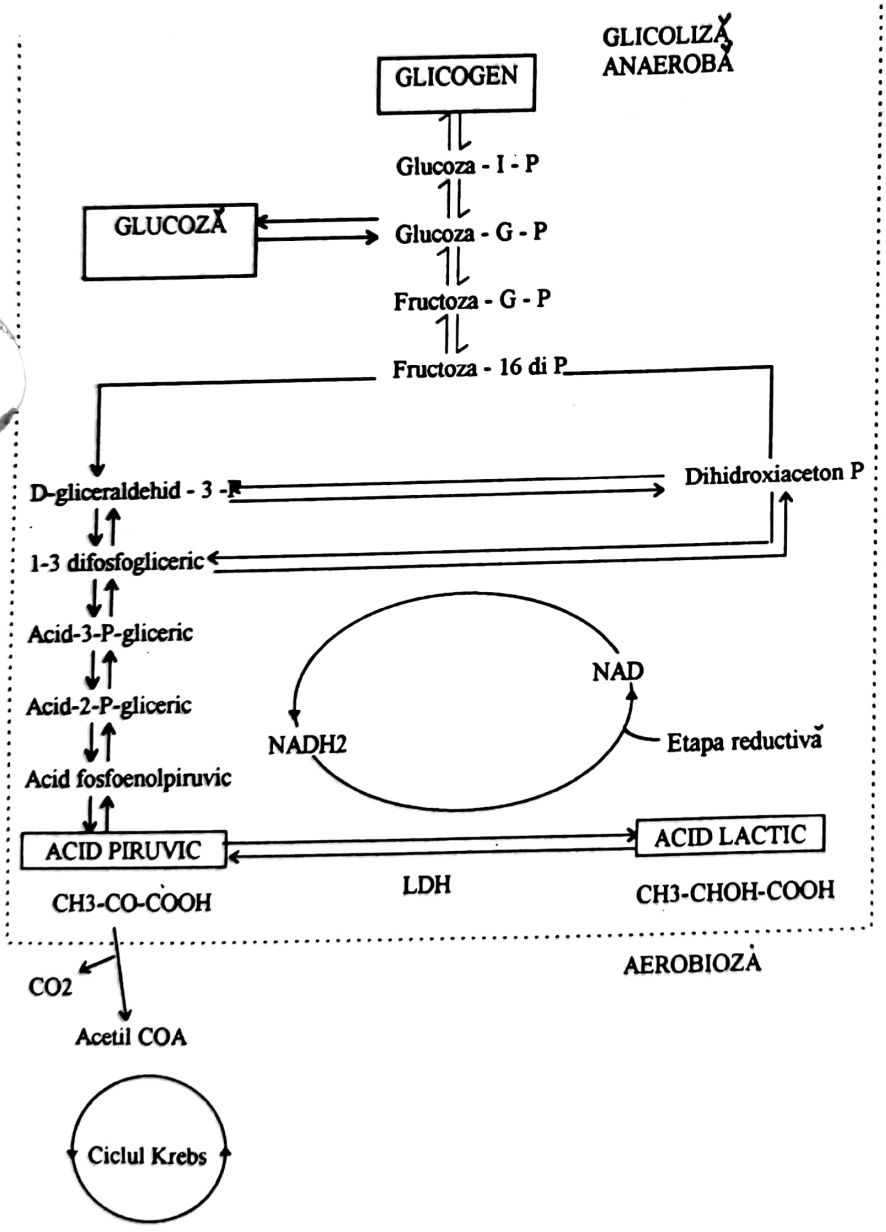


Fig. 28.1. *Etapele glicolizei ce conduc la acid lactic.*

Acidul lactic ia naştere prin reducerea acidului piruvic (Fig. 28.1) în prezenţa enzimei lactic dehidrogenază şi având ca donator de H^+, NADH care se transformă în NAD^+. În condiţii normale de *aerobioză*, acceptorul de H^+, necesar intrării acidului piruvic în ciclul arderilor oxidative (Krebs), este reprezentat de citocromi, ducând la formare de apă Dimpotrivă, în *anaerobioză* (inclusiv în anaerobioza "fiziologică" şi tranzitorie din efortul fizic), acceptorul de hidrogen este reprezentat de NAD^+ ce se

Scanned with OKEN Scanner

transformă în NADH, cu preţul transformării acidului piruvic în acid lactic. (Fig.28.2).

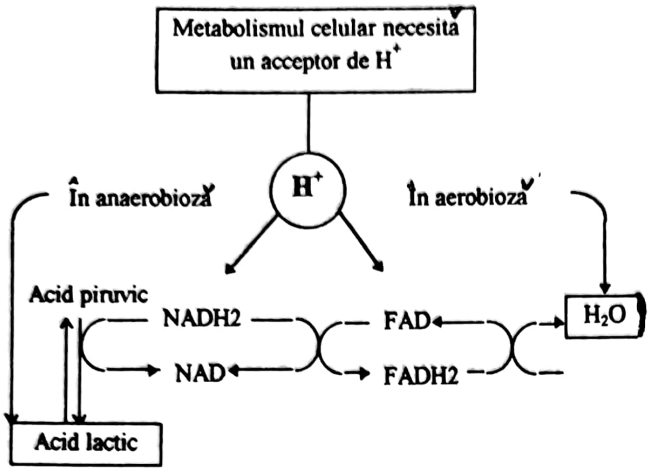


Fig. 28.2. *Geneza acidului lactic.*

După cum se observă, acesta din urmă se află într-un "fund de sac metabolic". Utilizarea lui se face numai în condiţii de *aerobioză* prin retransformare în acid piruvic ce va lua apoi calea oxidării în ciclul Krebs. Funcţionarea normală a acestui "sistem tampon metabolic pentru ionii de hidrogen" este importantă întrucât zilnic o persoană adultă cântărind 70 kg produce circa 150 g acid lactic. Această mare cantitate de acid lactic este retransformată în glucoză la nivelul ficatului şi depusă sub forma de glicogen, prin ciclul Cori (Fig.28.3).

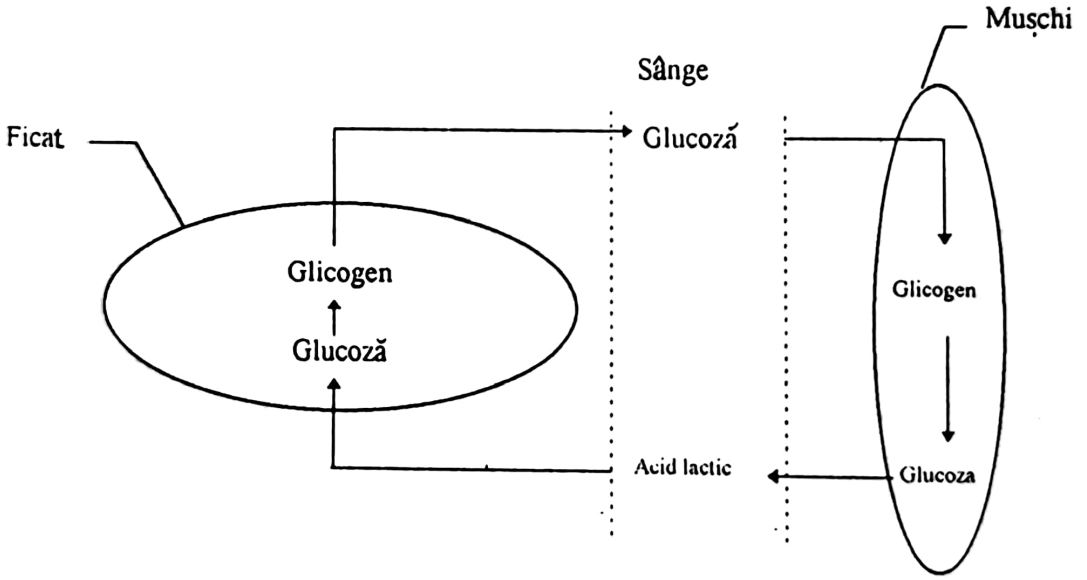


Fig. 28.3. *Ciclul Cori de reutilizare a acidului lactic.*

Acidul lactic mai poate fi utilizat în ţesuturile periferice după prealabila retransformare în acid piruvic. Muşchiul cardiac, muşchii scheletici şi rinichiul sunt principalii utilizatori de acid lactic.

28.2. Definirea acidozei lactice (484, 486; LP: 11, 45, 129, 219)

Acidul lactic are un pK de 3,8 , astfel încât, la pH-ul normal al lichidelor biologice, el se află complet disociat în ionul lactat şi protonul

Scanned with OKEN Scanner

H^+, ambii având o mare difuzibilitate prin membranele biologice şi fiind distribuit în mod egal, i.c. şi e.c. Cu alte cuvinte lactatul este un acid puternic, capabil să influenţeze profund echilibrul acido-bazic al organismului.

În mod normal şi în condiţii de repaus, *lactatul plasmatic* arterial variază între 0,75 şi 1,75 mEq/l (cu circa 0,5 mEq/l mai mare în sângele venos), în timp ce *piruvatul plasmatic* este de circa 10 ori mai mic, între 0,05 şi 0,07 mEq/l. Raportul lactat/piruvat este deci în mod normal de 10:1.

Hiperlactatemia este definită printr-o valoare crescută a acidului lactic, cu menţinerea normală a raportului lactat/piruvat (10:1) şi fără scăderea pH-ului sanguin (deci o creştere paralelă a lactatului şi piruvatului).

Acidoza lactică se defineşte prin creşterea lactatului plasmatic > 5 mEq/l, asociată cu o scădere a pH-ului sub 7,25. Sunt unii autori care definesc acidoza lactică prin valori ale lactatului plasmatic > 7 sau 10 mEq/l şi scăderi ale pH-ului < 7,20. Raportul lactat/piruvat creşte mult (20:1, 30:1).

O creştere a lactatului plasmatic > 10 mEq/l asociată cu o scădere a pH-ului sub 7,25, poate fi întâlnită în mod fiziologic în cursul efortului fizic. Creşterea este însă *tranzitorie* (dispare în 15-30 minute de la terminarea efortului), iar raportul lactat/piruvat se menţine apropiat de normal (10:1).

Este important de ştiut că o lactatemie plasmatică crescută se poate înregistra la pacienţii agitaţi sau care au fost aduşi la spital pe picioare şi la care prelevarea sângelui s-a efectuat imediat.

28.3. Clasificarea acidozelor lactice (LP: 11, 46, 50, 219)

Există două mari tipuri de acidoză laxctică:

- *tipul A* de acidoză lactică - tulburarea face parte dintr-o dereglare metabolică severă întâlnită în numeroase situaţii critice, ce duc la afectarea circulaţiei sistemice şi oxigenării ţesuturilor;
- *tipul B* de acidoză lactică - mecanismele sunt multiple şi cu semnificaţie diferită. Aici sunt incluse acidozele lactice întâlnite la diabetici şi atribuite tratamentului biguanidic.

În cazurile de acidoză lactică din tipul A, concentraţia plasmatică a lactatului se corelează bine cu prognosticul tulburărilor hemodinamice, indiferent de originea lor. La o valoare a lactatului < 4 mEq/l supravieţuirea este > 90%; la o valoare între 4 şi 8 mEq/l supravieţuirea este de circa 30%, iar peste 10 mEq/l de numai 15%.

Scanned with OKEN Scanner

O creştere patologică a acidului lactic poate fi întâlnită în numeroase circumstanţe, care sunt prezentate în tabelul 28.1.

Tabelul 28.1. *Clasificarea acidozelor lactice**

Tipul A: prin hiperproducţie de lactat, în condiţii de hipoxie tisulară	Tipul B: prin deficit de utilizare a lactatului
• şoc hipovolemic, septic, endotoxemic • şoc tratat cu catecolamine şi corticoizi • deshidratare acută cu hipovolemie • şoc cardiogen, oprire cardiacă • insuficienţă renală acută • intoxicaţia cu oxid de carbon • anemia severă • ischemie regională severă • insuficienţă ventriculară stângă • hipotermie, circulaţie extracorporeală • leucoze, reticuloze maligne	• Tip B1: - diabet zaharat - insuficienţă hepatică severă - insuficienţă renală severă - avitaminoză B_1, B_{12} - post prelungit - alcaloză respiratorie • Tip B2: - tratament biguanidic - etanol, metanol - fructoză, sorbitol, xilitol - salicilaţi, halotan, dietileter - streptozotocin, pentamidină - consum masiv de lapte acidifiat cu acid lactic • Tip B3: - deficite enzimatice ereditare: glucozo-6-fosfatază fructozo-1,6-difosfatază - acidemie metilmalonica - sindrom Leigh (acidoza lactică recurentă a adultului)

* Modificat după Cohen şi Woods (1967)

28.4. Acidoza lactică la diabetici (485, 487; LP: 11, 45, 219)

(a) *Acidoza lactică* se întâlneşte mai frecvent la pacienţii diabetici datorită unui presupus deficit relativ de *lacticdehidrogenază (LDH)* şi/sau a unei oxigenări tisulare defectuoase (datorită glicozilării excesive a hemoglobinei, precum şi a leziunilor de macro şi microangiopatie). Pe acest fond, o decompensare diabetică indusă de o infecţie severă, un infarct miocardic, un accident vascular cerebral sau alte condiţii patologice, pot uşor duce la o *comă diabetică hiperglicemică însoţită de acidoză lactică*, cu sau fără *hiperosmolaritate*, cu sau fără *hipercetonemie*.

În fapt, asocierea *cetozei, hiperosmolarităţii şi hiperlactatemiei* este frecvent întâlnită la diabeticii vârstnici, includerea cazului într-o categorie sau alta depinzând de predominanţa uneia sau alteia dintre cele trei tulburări

Scanned with OKEN Scanner

majore. Se apreciază că acidoza lactică (definită printr-un acid lactic > 5 mEq/l) se întâlneşte la 10-15% din pacienţii cu cetoacidoză diabetică. În majoritatea acestor cazuri, creşterea lactatului este atribuită hipotensiunii şi, în consecinţă, hipoxiei tisulare.

(b) Apariţia unei *acidoze lactice severe* la diabetici a fost pusă uneori pe seama tratamentului biguanidic. Cel mai incriminat a fost preparatul Fenformin (Fenetil-biguanidă) care de altfel a şi fost scos din uz. Mai rar au fost incriminate Metforminul sau Meguanul (Dimetil-biguanida) sau Buforminul (Butil-biguanida). Ultimele două preparate se elimină aproape exclusiv prin urină, astfel încât acumularea lor în sânge se poate înregistra la pacienţii cu un grad de insuficienţă renală cronică, care poate favoriza apariţia acidozei lactice. Un alt factor favorizant pentru acidoza lactică este afectarea funcţiei hepatice, motiv pentru care tratamentul biguanidic este contraindicat în această situaţie.

(c) *Acidoza lactică "esenţială"* este o entitate rar întâlnită, în care nu se regăsesc cauzele înscrise la punctele (a) şi (b).

28.5. Tabloul clinic şi biologic (LP: 11, 45, 46, 50, 219)

Semnele premonitorii ale unei acidoze lactice sunt reprezentate de manifestări nespecifice: astenie marcată, crampe musculare, dureri difuze (în membre, peretele abdominal sau toracic). Dacă aceste manifestări apar la un pacient aflat pe tratament biguanidic, acesta trebuie întrerupt.

În stadiul de *acidoză lactică confirmată* semnele clinice includ: alterarea stării de conştienţă (iniţial obnubilare, ulterior comă profundă), agitaţie, polipnee, hipotensiune. Semnele de deshidratare lipsesc sau sunt minore. Când respiraţia este de tip acidotic (mimând respiraţia Kussmaul), mirosul de acetonă al expirului lipseşte, permiţând diferenţierea de coma cetoacidotică.

Tabloul biochimic cuprinde:

- un pH < 7,25 (de regulă sub 7,0 şi adeseori sub 6,90);
- un deficit anionic > 15 mEq/l;
- un acid lactic > 7-10 mEq/l (cu un acid piruvic < 0,5 mEq/l);
- K^+ şi Na^+ plasmatice pot fi normale sau crescute.
- glicemia poate fi crescută, dar de multe ori numai la valori moderate (sub 400 mg/dl).

Acidoza lactică trebuie suspectată totdeauna când, în prezenţa unei *acidoze metabolice marcate* (cu deficit anionic > 15 mEq/l), aceasta nu poate fi explicată prin prezenţa acizilor cetonici sau a insuficienţei renale

Scanned with OKEN Scanner

cronice (uree şi/sau creatinină crescută). În ultima situaţie acidoza este datorată retenţiei de sulfaţi şi fosfaţi, care sunt anioni acizi.

Formele asociate cu *cetoacidoză* sau *hiperosmolaritate* sunt frecvente la pacienţii diabetici.

28.6. Tratamentul acidozei lactice (484, 486; LP: 11, 45, 219)

Când etiologia este evidentă, tratamentul cauzal trebuie instituit de urgenţă. Când cauza nu este cunoscută, tratamentul va viza corectarea *acidozei* şi a tulburărilor *metabolice* şi *hidroelectrolitice*, după modelul redat în detaliu la tratamentul cetoacidozelor diabetice. În acest sens pot fi utilizate soluţii alcaline izotone (222 mOsm/l), dar şi bicarbonat de Na (până la 1000 ml/zi din soluţia izotonă) sau THAM (500 ml în 4 ore).

Oxigenoterapia se impune când pO_2 scade sub 50 mmHg.

Combaterea colapsului necesită soluţii macromoleculare, precum şi hemisuccinat de hidrocortizon.

Dializa peritoneală (cu un *clearance* pentru lactat de 10-75 ml/min) sau hemodializa (*clearance* al lactatului de 15 ml/min) sunt soluţii alternative operante numai în serviciile cu unităţi de nefrologie.

28.7. Prognosticul şi mortalitatea (484, 485, 486, 487, 488; LP: 11, 45, 46, 50 ,219)

Mortalitatea în acidoza lactică depăşeşte 50% din cazuri, fiind cu atât mai mare cu cât factorul declanşator este mai sever şi mai dificil de controlat. Concentraţia lactatului plasmatic este un bun indicator al severităţii tulburărilor hemodinamice, corelându-se pozitiv cu mortalitatea înregistrată în aceste situaţii.

Prognosticul sever al acidozei lactice se datoreşte absenţei unui tratament specific, motiv pentru care s-a afirmat ca aceşti pacienţi mor în acidoză lactică aşa cum odinioară, în absenţa insulinei, pacienţii diabetici mureau în cetoacidoză.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **29**

COMA HIPOGLICEMICĂ

29.1. Metabolismul energetic cerebral (485, 486; LP: 11, 219, 229)

29.1.1. Introducere (LP: 11, 45, 87)

Deşi creierul adultului reprezintă mai puţin de 3% din greutatea corpului, el primeşte cca. 15% din debitul cardiac iar consumul său energetic acoperă 20-30% din metabolismul bazal (fig. 29.1). Interesant de notat faptul că activitatea intelectuală, chiar intensă, nu creşte în mod semnificativ cheltuiala energetică în ţesutul cerebral. Rezultă deci, că activitatea nervoasă se desfăşoară în mod continuu menţinând un fel de tensiune electrică permanentă în toate circuitele neuronale. Menţinerea acestei "tensiuni" electrice, necesită, evident, un consum energetic permanent şi continuu indiferent dacă această tensiune este sau nu folosită. Ca şi energia electrică, energia nervoasă nu poate fi "stocată", menţinerea ei permanentă reclamând un consum continuu de energie chimică.

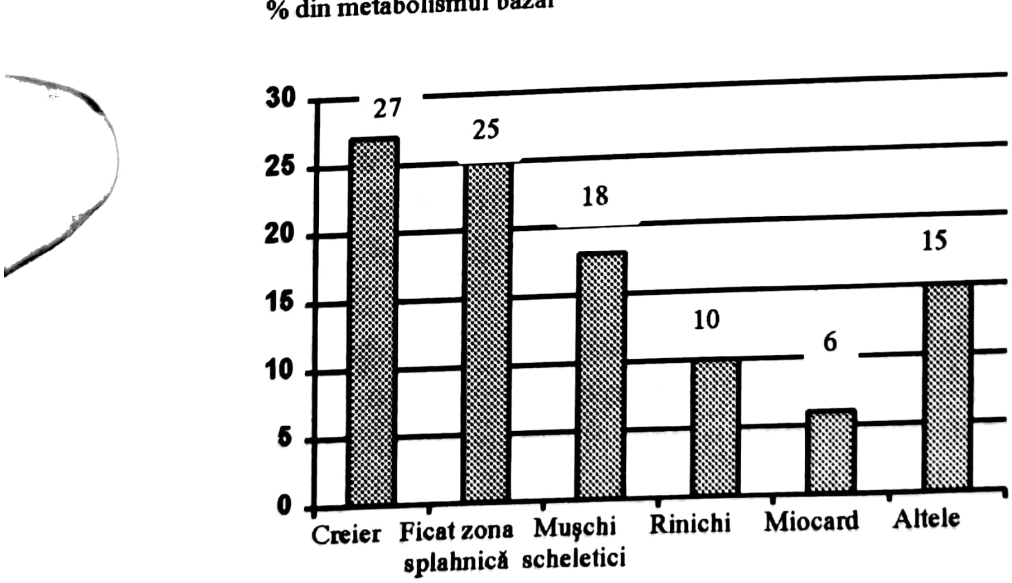


Fig. 29.1 *Contribuţia diferitelor organe la consumul energetic bazal*

Dependenţa activităţii electrice cerebrale de metabolismul glucozei este sugerată de inhibiţia potenţialelor evocate postsinaptice atunci când

Scanned with OKEN Scanner

glucoza este suprimată prin administrarea de barbiturice sau de halotan. Totuşi, acest gen de anestezie nu suprimă activarea simpatică produsă de neuroglicopenie.

Stimularea unui nerv şi transmiterea unui impuls se însoţeşte de apariţia unei cantităţi mici dar măsurabile de căldură. Într-o primă fază, căldura produsă (cca. 1% faţă de căldura bazală) exprimă eliberarea de energie concomitentă schimburilor ionice implicate în transmisia impulsului. Urmează apoi o perioadă de refacere, care durează 30-40 min. şi în cursul căreia creşterea căldurii cu 30% faţă de starea bazală exprimă refacerea stocurilor energetice locale. Stimularea nervului creşte consumul de oxigen faţă de condiţia de repaus, aceasta din urmă fiind apreciată la 0,2 ml/gram/oră, corespunzând unei energii de 1 Kcal/g/h.

Metabolismul nervilor amielinici este mai intens, atât în condiţii de repaus, cât şi în condiţii de stimulare, comparativ cu cel al nervilor mielinizaţi.

29.1.2. Sursele de energie ale creierului (LP: 11, 87, 129, 219)

În ciuda necesarului energetic mare al ţesutului nervos (fig. 29.1) comparativ cu cel al altor ţesuturi şi organe, creierul nu dispune de stocuri energetice locale. Rezervele cerebrale de glicogen şi de glucoză nu depăşesc 3 µMol (exprimate ca glucoză) pentru 1 g de creier, ceea ce reprezintă cca. 0,5 mg/g ţesut. Cum consumul creierului este de 20 µMol/g/h, întreaga cantitate de glucoză va fi consumată în câteva minute. În acest fel, pentru a-şi continua activitatea, creierul este dependent de un aport continuu de glucoză şi de oxigen, transportate prin bariera hematoencefalică. Importanţa aportului constant de glucoză şi oxigen reiese din faptul că întreruperea acestuia numai pentru 10 secunde induce o comă profundă.

Transportul de glucoză prin bariera hemato-encefalică se face prin trei mecanisme distincte.

Primul tip de transport, care are loc prin membrana endoteliului capilar şi în celulele gliale nu necesită consum energetic, operând la 50% din capacitatea sa la o concentraţie a glucozei sanguine de 7 mMol/l.

Cel de al doilea tip de transport, operant în neuroni şi celulele gliale, se face şi el fără consum energetic şi operează la 50% din capacitatea sa, la o concentraţie foarte joasă a glucozei în sânge de cca. 0,2-0,4 mMol/l, fiind deosebit de important în condiţii de hipoglicemie.

În fine, cel de al treilea tip de transport, de astădată consumator de energie (este inhibat de ouabaină), operează la 50% din capacitatea sa la valori glicemice de cca. 20 mMol/l. Sediul acestui transport pare a fi în

Scanned with OKEN Scanner

plexurile coroide, acţionând împotriva gradientelor de concentraţie între lichidul cefalorahidian şi ţesutul cerebral.

Se apreciază că la o concentraţie a glucozei în sânge de 2 mMol/l, concentraţia intracelulară a acesteia scade la zero.

Deşi principala sursă energetică a creierului este glucoza, în anumite condiţii (post prelungit, de exemplu), creierul poate utiliza într-o oarecare măsură, compuşi lipidici (corpii cetonici) sau protidici (aminoacizi).

Lipidele (numai cele simple) sunt preluate din circulaţie prin difuziune lentă. Ritmul difuziunii este suficient pentru a asigura creierului acizii graşi esenţiali şi alte lipide necesare menţinerii structurilor celulare normale. Întrucât coeficientul respirator al creierului este de cca. 0,97 (şi nu de 1 cât este pentru glucoză), rezultă că o mică parte dintr-un proces de transport specific, participant într-o măsură mică la energia creierului, provine din surse lipidice.

Aminoacizii, trec în creier prin bariera hemato-encefalică printr-un proces de transport specific şi participă într-o măsură mică la energetica creierului, acoperind sub 10% din necesarul său. Cu excepţia glutamatului, aspartatului, N-acetilaspartatului şi acidului gamaaminobutiric, care se găsesc în creier în concentraţie mai mare decât în sânge, ceilalţi aminoacizi se află în concentraţii egale cu cele din plasmă.

Acidul glutamic, precursorul acidului gamaaminobutiric joacă şi rolul de acceptor pentru amoniacul produs în exces sau ajuns aici prin difuziune din circulaţia generală. Formarea glutaminei constituie calea biochimică de detoxifiere. Sinteza acidului glutamic în creier poate să se realizeze prin aminarea acidului alfacetoglutaric produs în cursul ciclului Krebs (fig. 29.2), operând la nivelul creierului ca şi în alte ţesuturi. Alimentarea ciclului Krebs permite acoperirea nevoilor de formare a acidului glutamic, prin fixarea CO_2 pe piruvat cu formarea acidului oxalacetic, intermediar metabolic ce precede etapa acidului alfa-cetoglutaric din ciclul Krebs.

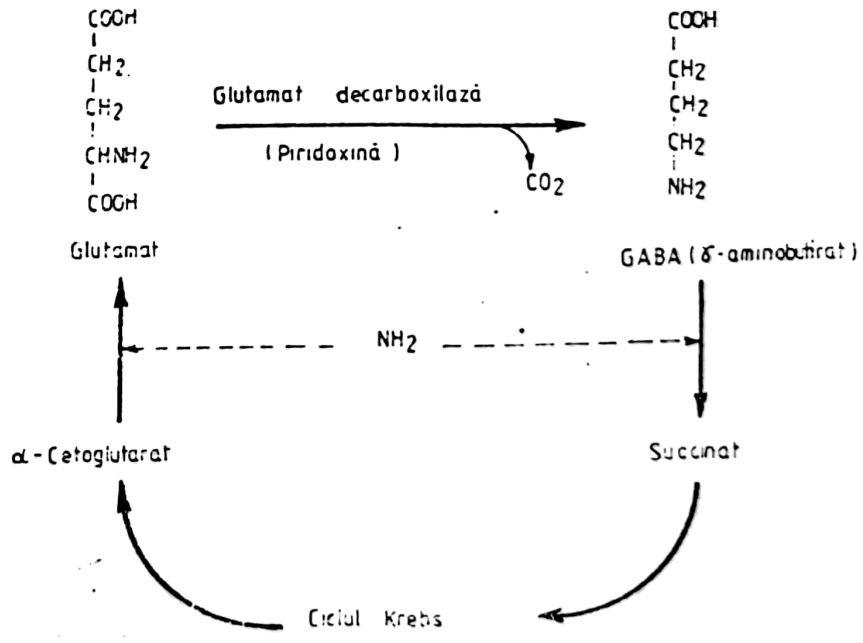


Fig. 29.2. *Inserţia glutamatului în ciclul Krebs*

Scanned with OKEN Scanner

Metabolismul proteic cerebral este dominat de prezenţa la acest nivel a peste 40 de hormoni, neurotransmiţători şi neuromodulatori care fac parte din clasa peptidelor, monoaminelor şi aminoacizilor Majoritatea neurotransmiţătorilor sunt sintetizaţi în creier, pe baza precursorilor prezenţi în dietă (tabelul 29.1).

Tabelul 29.1. *Precursorii alimentari pentru sinteza neuromodulatorilor*

Sursa alimentară	Sânge	Substrat	Enzimă reglatoare	Neurotransmiţător
Proteină	Triptofan	Triptofan	Hidroxilază	Scrotonină
	Tirozină	Tirozină	Hidroxilază	Dopamină ori Noradrenalină
	Histidină	Histidină	Decarboxilază	Histamină
	Treonină	Treonină	Serum-hidroxi-metiltransferază	Glicocol
Lecitină	Colină	Colină	Colin-acetil-transferază	Acetilcolină

29.1.3. Metabolismul cerebral al glucozei (484, 487, 488; LP: 11, 78, 87, 129, 219)

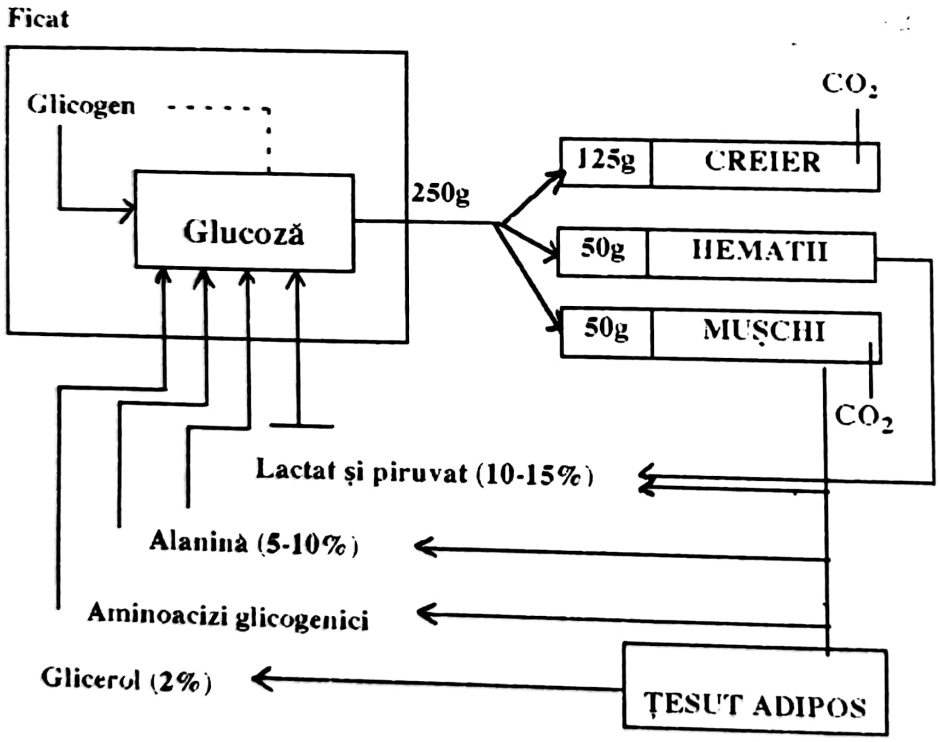


Fig. 29.3. *Consumul de glucoză al diferitelor organe*

Creierul este unul dintre cele mai importante organe consumatoare de glucoză (fig. 29.3) şi unul dintre puţinele ţesuturi insulino-inde-pendente (alături de eritrocite, epiteliul intestinal şi epiteliul tubilor renali). Această particularitate are influenţă asupra modului de transport al glucozei în acest compartiment, dar nu şi asupra metabolizării glucozei. Într-adevăr, arderea glucozei se face pe calea glicolizei şi oxidării în ciclul acizilor tricarboxilici. O mică fracţiune (sub 2% la adulţi, dar mai mare la nou-născut şi până la 50% la creierul imatur) poate fi metabolizată pe calea şuntului hexozo-monofosfat, importanţa acestei căi putând să crească în condiţii de hiperglicemie.

Scanned with OKEN Scanner

Întrucât rezervele glicogenice cerebrale sunt minime, glucogeneza este neglijabilă. În condiţii de hipoglicemie marcată, glicogenul cerebral este şi el rapid utilizat pentru acoperirea nevoilor energetice de moment. Atât glucogenogeneza, cât şi glicogenoliza din creier au loc după acelaşi mecanism biochimic şi enzimatic care acţionează şi în alte organe (care a fost descris anterior).

Lipsa rezervelor glicogenice ca sursă energetică pentru creier, ar putea fi explicată în mai multe feluri:

- "spaţiul locativ" al creierului este limitat, fiind aproape exclusiv ocupat de celulele neuronale şi cele de susţinere mecanică şi biochimică imediată (celulele gliale şi astrocitele). Pentru acest motiv, spaţiul extracelular propriu-zis este foarte mic (cca. 5% din volum), iar spaţiul disponibil pentru rezerva de carburant este, evident, şi el foarte mic;
- în condiţii normale, homeostazia glicemică a organismului este extrem de bine reglată, astfel încât suferinţa cerebrală prin lipsă de aport este practic exclusă;
- dacă în prezent se înregistrează numeroase cazuri de suferinţă cerebrală prin lipsă de glucoză, aceasta se datoreşte nu atât condiţiilor patologice posibile (insulinom, de exemplu), întâlnite mai rar în practica medicală, cât mai ales condiţiilor induse în mod voit de către medic (tratament insulinic în diabet, tratamentul unor afecţiuni psihice, rezecţie gastrică, utilizarea unor agenţi hipoglicemianţi etc.). Natura nu a prevăzut aceste situaţii artificiale şi nu a dezvoltat un sistem biochimic care să le prevină.

Reglarea metabolismului glucozei în celulele cerebrale se face prin facilitarea/limitarea reacţiilor biochimice în etapele cheie ale glicolizei: hekokinază (trecerea glucozei în glucozo-6-P); fosfofructokinază (trecerea fructozo-6-P în fructozo-1,6-diP); piruvatkinază (trecerea acidului fosfo-enolpiruvic în acid piruvic); piruvat dehidrogenază (conversia piruvatului în acetil CoA în vederea intrării acesteia în ciclul acizilor tricarboxilici).

Deşi unii autori au evidenţiat modificări importante ale fluxului sanguin în diferite regiuni ale creierului ca răspuns la stimuli senzoriali diferiţi, nu se ştie dacă în aceste condiţii şiconsumul de glucoză creşte în mod paralel.

29.1.4. Interrelaţiile metabolice cerebrale (LP: 11, 87, 129, 219)

Deşi coeficientul respirator cerebral apropiat de 1, indică glucoza ca sursă aproape exclusivă pentru creier (aşa cum în mod obişnuit şi este), căile metabolice cerebrale nu sunt "rigide". Chiar glucoza, după ce trece în sectorul cerebral, este utilizată pentru sinteza aminoacizilor proveniţi din cetoacizi (alanină, aspartat, gamaaminobutirat şi mai ales glutamat) conform

Scanned with OKEN Scanner

fig. 29.2. Întrucât aceşti aminoacizi sunt utilizaţi, în final, şi în scop energetic, se sugerează că aceeaşi soartă o pot avea şi aminoacizii ajunşi în creier ca atare şi proveniţi din pool-ul proteic al organismului. Glutamatul, de exemplu, s-a dovedit o sursă eficientă de energie pentru creier. In vivo însă, disponibilitatea de aminoacizi pentru asigurarea energiei cerebrale este mult limitată de transportul mai dificil al acestora prin bariera hemato-encefalică, comparativ cu transportul rapid al glucozei.

Disponibilitatea mai mică şi metabolizarea mai lentă a altor compuşi glucidici (ca fructoza, galactoza, manoza şi maltoza), fac neglijabilă participarea lor în energetica celulei nervoase. Dacă concentraţia lor plasmatică ar fi mai mare, evident şi utilizarea lor cerebrală ar fi mai importantă.

În fine, dacă li se asigură o cantitate suficient de mare în ţesutul cerebral, corpii cetonici pot fi bine utilizaţi de către celulele nervoase. În postul prelungit, de exemplu, participarea corpilor cetonici în aportul energetic al creierului creşte în mod considerabil, datorită creşterii concentraţiei acestui substrat, putând acoperi până la 40% din cheltuiala energetică (fig. 29.4).

	Glucoza	Acizi graşi	Corpi cetonici	Aminoacizi	Lactat
Creier	////////////////		////////////////		
Cord	////////////////	////////////////	////////////////		
Ficat	////////////////	////////////////		////////////////	////////////////
Muşchi	////////////////	////////////////	////////////////		
Ţesut adipos	////////////////	////////////////			
Rinichi	////////////////	////////////////			
Hematii	////////////////				

Fig. 29.4. - *Sursele alternative de carburanţi pentru diferite organe. Creierul consumă în special glucoză. Poate utiliza, într-o oarecare măsură, corpi cetonici, precum şi cantităţi nesemnificative de aminoacizi şi lactaţi, printr-un proces de adaptare la postul prelungit.*

Lactatul ar putea fi şi el o sursă alternativă de energie pentru creier, în unele circumstanţe putând acoperi până la 25% din necesarul său energetic. La concentraţii plasmatice mici, înregistrate în condiţii normale sau în hipoglicemii, datorită trecerii sale diferite prin bariera hematoencefalică, participarea lui în metabolismul cerebral este modestă.

Menţionăm că utilizarea substanţelor alternative de către celula cerebrală este mai mare la nou-născut, în special la prematuri sau în unele condiţii fiziologice sau fiziopatologice particulare (postul prelungit, de exemplu).

Scanned with OKEN Scanner

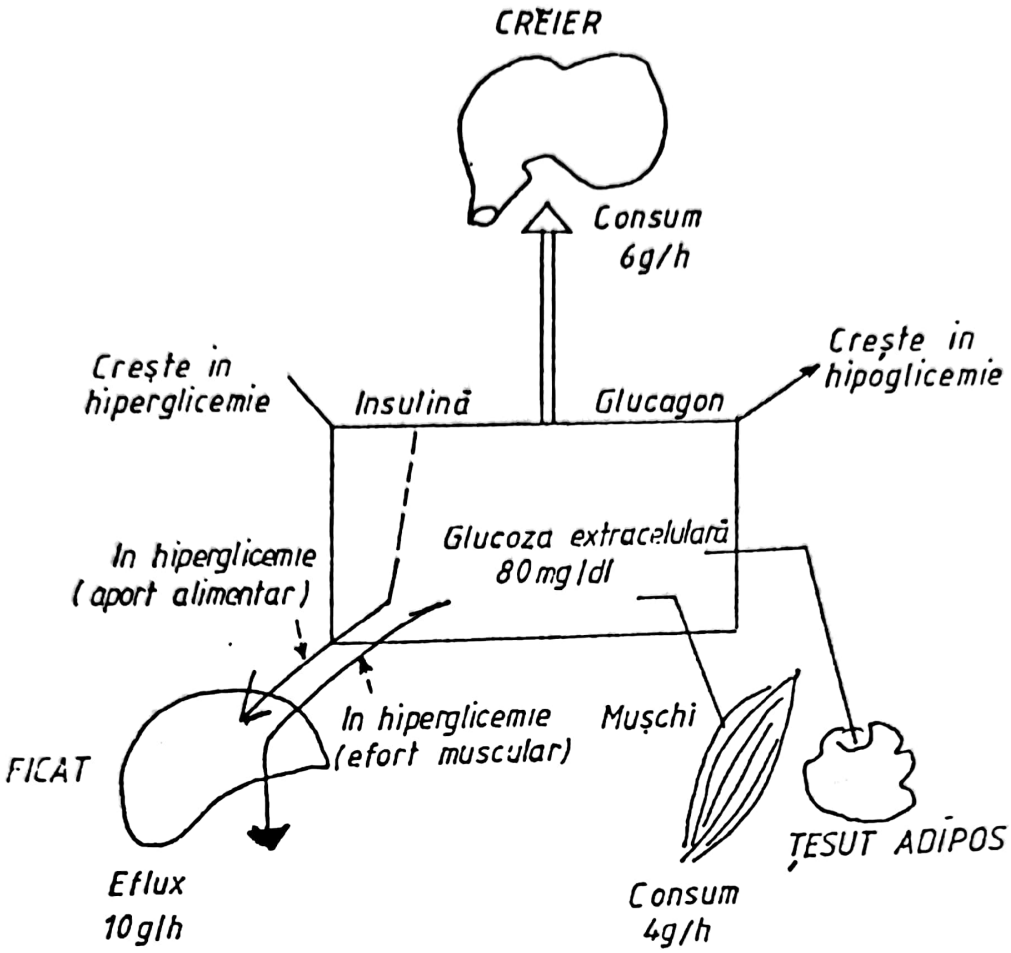


Fig. 29.4. Fluxurile de glucoză către diferite organe în hipo sau hiperglicemie

Pentru condiţiile obişnuite trebuie reţinut că ţesutul cerebral este principalul consumator al glucozei, preluând 125 g din cele 250 g eliberate de ficat în 24 ore (vezi fig. 29.3). Aceasta corespunde unui consum bazal de cca. 6 g/oră (fig.29.4), mai mare decât consumul înregistrat la toate celelalte organe împreună.

De menţionat că între corpul celulelor şi prelungirilor dendritice sau axonale ale neuronului există unele deosebiri metabolice: enzimele respiratorii (implicate în metabolismul glucozei) se găsesc localizate în special la mitocrondriile din corpul celular şi dendrite; activitatea proteolitică în corpul celular şi dendrite; activitatea colinesterazică (care inactivează acetilcolina după eliberarea sa sinaptică) pe suprafaţa axonilor, dendritelor şi sinapselor.

Clasic, creierul a fost inclus printre ţesuturile insulino-independente. Această insulino-independenţă însă este numai relativă. S-a demonstrat că insulina poate creşte cu 10% captarea glucozei, printr-o acţiune exercitată probabil la nivelul arahnoidei. Insulina poate fi detectată în lichidul cefalorahidian la o concetraţie de 25-50% faţă de cea existentă în plasmă. În plus, prezenţa receptorilor insulinici în creier sugerează că acest important

Scanned with OKEN Scanner

hormon implicat în metabolismul glucidic acţionează şi la nivelul celulei nervoase, chiar dacă rolul său nu a putut fi pe deplin elucidat.

29.2. Frecvenţa comei hipoglicemice (LP: 45, 78, 219)

Hipoglicemia *severă* sau coma hipoglicemică se defineşte prin pierderea stării de conştienţă sau prin incapacitatea pacientului de a acţiona coerent pentru a ieşi din hipoglicemie, fiind necesară intervenţia unei alte persoane pentru "rezolvarea situaţiei".

Hipoglicemiile *uşoare* sau *medii* (fără pierderea stării de conştienţă) reprezintă preţul pe care un pacient insulino-tratat îl plăteşte pentru obţinerea unui echilibru metabolic bun. Hipoglicemiile *severe* fac şi ele parte din acelaşi preţ. Printr-o bună educare a pacienţilor însă, ele pot fi evitate.

Puţini sunt pacienţii insulino-trataţi care în decurs de 5 ani să nu fi făcut cel puţin o comă hipoglicemică ! În ultimii 10 ani, paralel cu scăderea numărului comelor cetoacidozice, numărul comelor hipoglicemice a crescut în mod simţitor. Acest lucru reflectă tendinţa existentă de a recurge la un tratament intensificat cu insulină, în condiţiile absenţei autocontrolului glicemic. La populaţia noastră diabetică, pe parcursul unui an, circa 10% din diabeticii insulino-trataţi fac o hipoglicemie severă. Frecvenţa acestora este mai mare la persoanele tinere (datorită efortului fizic crescut) şi la vârstnici (datorită procesului de ateroscleroză cerebrală).

29.3. Cauzele hipoglicemiilor severe (484, 485, 486, 488; LP: 11, 129, 219)

În ordinea frecvenţei lor, cauzele hipoglicemiilor severe sunt: aportul glucidic scăzut; efortul fizic crescut; supradozarea de insulină şi consumul de alcool. Cele mai multe hipoglicemii severe se datoresc asocierii a doi sau mai mulţi factori. La tineri, ele se datoresc cel mai adesea necorelării aportului glucidic cu orele de efort fizic crescut sau consumului circumstanţial de alcool fără aport concomitent de alimente.

Administrarea unei doze mari de insulină în scop de sinucidere este rară, mai frecventă la femei, pe un teren depresiv, în condiţii sociale defavorabile.

Ocazional, coma hipoglicemică poate apărea şi la pacienţii trataţi cu doze prea mari de sulfonilureice din a doua generaţie. Hipoglicemiile pot fi

Scanned with OKEN Scanner

prelungite şi severe. Tratamentul lor este similar cu cel al comei hipoglicemice insulinice.

29.4. Diagnosticul comei hipoglicemice (LP: 45, 78, 219)

Instalarea unei come hipoglicemice poate avea loc brusc, în plină activitate, sau poate fi precedată de o serie de semne premonitorii: anxietate, iritabilitate, transpiraţii, foame, cefalee, ochi "strălucitori", perioade de absenţă sau accese nejustificate de veselie sau plâns.

Multe come hipoglicemice apar în somn, membrii familiei fiind alertaţi de respiraţia zgomotoasă, de convulsiile pacientului şi de transpiraţiile profunde. Criza hipoglicemică nocturnă se poate manifesta şi sub forma unui coşmar, din care familia nu-l poate aduce la realitate pe bolnav.

Trebuie făcută menţiunea că pe măsură ce timpul trece şi profunzimea comei creşte, semnele clinice se pot modifica substanţial. Dificultatea este şi mai mare când accidentul hipoglicemic acut s-a complicat cu un infarct miocardic sau cu un accident vascular cerebral.

În prezent orice medic care lucrează în regim de urgenţă posedă teste semi-cantitative de determinare rapidă a glicemiei, astfel încât diagnosticul corect poate fi precizat în câteva minute. O metodă simplă de apreciere a hiperglicemiei este introducerea unei bandelete-test de culoare (de tip hârtie de filtru) în colţul intern al ochiului. Dacă glucoza din secreţia lacrimală este crescută, culoarea galbenă a hârtiei va vira rapid către verde.

Probleme dificile de diagnostic ridică un diabetic găsit în comă la domiciliu şi pentru care familia nu poate da relaţii privind circumstanţele şi momentul instalării comei. În această situaţie, dilema majoră pentru medic este aceea a diagnosticului diferenţial între coma diabetică *cetoacidotică şi* coma *hipoglicemică*. Întrucât atitudinea terapeutică în aceste două situaţii este total diferită, cunoaşterea semnelor de diferenţiere este deosebit de importantă. Aceste semne sunt redate pe larg în tabelul 29.2.

În multe tratate mai vechi este menţionat, ca mod de diagnosticare, "testul terapeutic": administrarea i.v. a unei fiole de 10 ml glucoză 33% rămâne fără efect în comă cetoacidotică, ameliorând în schimb starea de conştienţă a pacienţilor aflaţi în comă hipoglicemică. În prezent, folosirea acestui test nu mai are nici o justificare, rezultatul unei glicemii pe test fiind mult mai valoros şi mai uşor de obţinut. În plus, în comele hipoglicemice prelungite (peste 6 ore), testul poate fi înşelător, întrucât primele semne de ameliorare după administrarea glucozei se pot înregistra numai după câteva ore.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 29.2. *Diagnosticul diferenţial între coma glicemică şi coma cetoacidotică*

Criteriul	Coma hipoglicemică	Coma cetoacidotică
Cauze	Scăderea aportului alimentar	Stări infecţioase
	Creşterea activităţii fizice Supradozarea de insulină Consum de alcool	Întreruperea insulinoterapiei Intoleranţă digestivă Situaţii stressnte
Instalare	Relativ rapid (ore) sau foarte rapid (minute)	Lentă, pe mai multe ore sau zile
Clinic		
- Respiraţia	Normală sau stertoroasă	Acidotică, de tip Kussmaul
- Halenă	Nesemnificativ	Acetonă
- Piele	Umedă *, palidă	Uscată
- Limbă	Umedă	Uscată, prăjită
- Pupile	Midriatice (largi)	Normale
- Globi oculari	Tonus normal	Tonus scăzut
- Musculatură	Tonus crescut, contracţii, convulsii	Hipotonă
- Reflexe	Exagerate, semne piramidale (Babinski pozitiv bilateral)	Normale, slabe sau absente (Babinski indiferent)
- Presiune art.	Uşor crescută, sau normală	Uşor scăzută, sau normală
- Puls	Plin, sau normal	Slab
Biochimic - Glicozurie	Absentă, sau slab pozitivă	Intens pozitivă
- Cetonurie	Absentă, rar slab pozitivă	Intens pozitivă
- Glicemie-test	Scazută	Crescută
- pH-ul sanguin	Normal	Scazut
- Leucocitoză	Scăzută	Crescută

* În caz de neuropatie sudomotorie, transpiraţiile pot lipsi.

29.5. Forme clinice atipice (LP: 78, 79, 129)

• *forma pseudoepileptică* (convulsii generalizate de tip *grand mal* sau localizate la o grupă de muşchi, de tip Bravais-Jackson) - se manifestă prin convulsii tonico-clonice sau contracturi musculare, care la persoanele în vârstă pot duce chiar la fracturi osoase. Contractura muşchilor maseteri face imposibil aportul oral de alimente, care ar putea soluţiona rapid o comă hipoglicemică;

• *forma psihotică sau delirantă* (agitaţie psihomotorie, halucinaţii, comportament bizar, dezorientare temporo-spaţială) - este raportată mai frecvent de serviciile de psihiatrie, unde pacientul ajunge cel mai ades;

• *forma agresivă* - se manifestă prin refuzul îngrijirii medicale, mergând până la comportament agresiv faţă de personalul medical şi/sau faţă de membrii familiei. Această formă se întâlneşte mai ales în hipoglicemiile asociate cu consumul de alcool. Administrarea de fenobarbital acestor bolnavi poate fi lipsită de efect, iar într-o primă fază poate agrava starea de agitaţie;

Scanned with OKEN Scanner

• *forma hemiplegică sau hemiparetică tranzitorie* - se datorește hipoxiei cerebrale, induse de un spasm vascular-cerebral apărut pe fondul unor tulburări metabolice cerebrale difuze. Intervenția terapeutică rapidă poate fi urmată de retrocedarea semnelor clinice. Când hemiplegia se datorește unei hemoragii cerebrale, ea persistă și după corectarea hipoglicemiei, având un prognostic sever.

29.6. Fiziopatologia comei hipoglicemice (LP: 78, 129, 219)

Hipoglicemia prelungită este periculoasă, întrucât glucoza este singura sursă energetică imediată pentru celula cerebrală. În absența ei (ca și în cazul absenței oxigenului), funcția cerebrală prezintă tulburări rapide și severe, putându-se ajunge în câteva ore la leziuni cerebrale ireversibile (*encefalopatia posthipoglicemică*, pe care o vom expune separat).

Vulnerabilitatea creierului la hipoglicemia acută se datorește faptului că cea de a doua sursă energetică alternativă pentru celula cerebrală (reprezentată de corpii cetonic), devine operantă doar în timp. Deprivarea alimentară cronică, de exemplu, duce în 1-2 zile la conversia metabolismului energetic cerebral de la consumul exclusiv de glucoză către consumul de glucoză și corpi cetonici. În coma hipoglicemică acută însă, timpul scurt nu permite această adaptare. În plus, concentrația plasmatică a corpilor cetonici este prea mică pentru a putea acoperi necesarul energetic.

Natura leziunilor cerebrale din hipoglicemia severă este asemănătoare cu cea întâlnită în tulburările de hipoxie, întrucât ambele suprimă metabolismul energetic cerebral. Într-o primă fază, la nivelul neuronilor se constată aspecte de *microvacuolizare* (exprimând deteriorări mitocondriale), urmate de modificări *ischemice celulare* (densificarea citoplasmei axonilor și dendritelor, expansiunea astrocitelor etc.).

În hipoglicemiile severe prelungite se instalează, în final, leziuni *ireversibile,* inițial corticale (stratul cel mai sensibil la hipoglicemie), apoi subcorticale și, în final, bulbare (cele care determină, în final, moartea).

29.7. Tratamentul hipoglicemiilor severe (484, 485, 486, 488; LP: 45, 129, 219)

• Prin definiție, această formă de hipoglicemie se caracterizează prin pierderea stării de conștiență, motiv pentru care tratamentul trebuie efectuat de către persoanele din jur, care trebuie educate special în acest sens. Dacă intervenția este promptă, revenirea stării de conștiență se poate obține rapid (în câteva minute sau zeci de minute). Persoanele din

Scanned with OKEN Scanner

anturajul pacientului (membrii familiei, colegi de serviciu, vecini), trebuie instruiţi pentru îndeplinirea a două gesturi terapeutice simple, dar esenţiale pentru salvarea bolnavului:

- administrarea i.m. sau s.c. a unei fiole de glucagon (1 mg) ce este livrată împreună cu seringa şi uşor de executat, chiar la pacienţii agitaţi şi necooperanţi;
- încercarea de alimentare a bolnavului cu un lichid uşor de înghiţit (apă cu zahăr, suc de fructe cu zahăr sau miere, compot îndulcit etc.). În unele cazuri această administrare este uşoară, pacientul fiind relativ liniştit şi executând în mod automat comenzile primite. În alte cazuri, însă, datorită negativismului sau contracturii maseterilor, acest aport nu poate fi asigurat. În aceste cazuri injectarea glucagonului devine esenţială.

Dacă intervenţia este rapidă, rezultatul poate fi spectaculos. Bolnavul devine conştient în câteva minute, trezindu-se ca dintr-un somn profund. Dezorientarea iniţială dispare curând după un aport suplimentar de glucide, care, în această etapă poate fi reprezentat de un fruct, gem, biscuiţi sau altă sursă disponibilă de glucide. Şi în cazul intervenţiei familiei, ca şi în cazul intervenţiei medicului de la salvare, dacă în primele 30 minute revenirea stării de conştienţă nu s-a obţinut, pacientul trebuie transportat de urgenţă la spitalul cel mai apropiat. Această situaţie survine, de regulă, la pacienţii aflaţi în comă hipoglicemică prelungită sau la cei la care, din eroare diagnostică, s-au efectuat doze repetate de insulină.

În cazul în care pacientul nu este spitalizat, el trebuie să ia legătura cu medicul care îl îngrijeşte în mod obişnuit, sfătuindu-se asupra următoarelor doze de insulină, ştiut fiind că după o hipoglicemie severă, cel puţin pentru o perioadă de timp (uneori ore, alteori zile) necesarul de insulină poate fi mai mic decât cel obişnuit. Dacă doza de insulină nu este micşorată, hipoglicemia se poate repeta, impunând, în final, internarea pentru reajustarea dozei şi, eventual, pentru detectarea cauzei hipoglicemiei (la prima vedere neidentificabilă). La pacienţii diabetici insulino-dependenţi recent descoperiţi, poate fi vorba de instalarea remisiei tranzitorii; în cursul sarcinii - de scăderea necesarului insulinic datorită transferului de insulină fetală în circulaţia sistemică a mamei; la persoanele cu DZ de lungă durată - de instalarea unei insuficienţe renale cronice. Aceasta din urmă apare datorită scăderii drastice a neoglucogenezei renale, care în unele cazuri de hipoglicemie poate furniza până la 60% din necesarul de glucoză al organismului.

În spital, după realizarea bilanţului biochimic (glicemie, Na^+, K^+, Cl^-, uree, pH, HCO_3) tratamentul va consta în perfuzia de glucoză hipertonă, la care se adaugă vitamina B1, B6, eventual B12 sau piracetam.

Scanned with OKEN Scanner

În caz de hipopotasemie, în serul fiziologic sau glucoza 5% se adaugă 1-2 g KCl la 500 ml soluţie. La pacienţii agitaţi se administrează o fiolă de fenobarbital, iar la cei cu semne de edem cerebral (survenit de regulă la pacienţii aflaţi în comă diabetică inaugurală, hipertrataţi cu insulină) se vor adăuga hemisuccinat de hidrocortizon (50-100 mg în 500 ml soluţie glucozată), sulfat de magneziu şi eventual soluţii macromoleculare cu remanenţă i.v. mai prelungită (manitol 20%: 500 ml). Oxigenoterapia este necesară în cazurile în care pO_2 prezintă valori scăzute.

Pe parcursul tratamentului, glicemiile vor fi repetate din 2 în 2 ore, încercându-se menţinerea lor între 200 şi 300 mg/dl ("baia de glucoză"). Când glicemiile depăşesc aceste valori, pot fi folosite doze mici de insulină (4-6 unităţi) administrate numai intravenos, durata de acţiune a acesteia fiind limitată. Dozele mari de insulină sunt contraindicate chiar atunci când glicemiile sunt foarte mari (> 600 mg/dl), situaţie frecventă dacă prelevarea de sânge s-a efectuat în timpul perfuziei cu glucoză sau la scurt timp după întreruperea ei.

29.8. Prognostic şi mortalitate (99, 485, 487; LP: 129, 219)

Hipoglicemiile severe recunoscute la vreme şi tratate prompt au un prognostic foarte bun. Eventuale tulburări funcţionale cerebrale minore nu pot fi detectate decât prin teste psihologice de fineţe.

Când durata hipoglicemiei depăşeşte 5-10 ore, coma este profundă, iar valoarea glicemiei este foarte mică (sub 25 mg/dl), recuperarea totală este de cele mai multe ori posibilă, dar necesită o perioadă de tratament mai prelungită (mai multe ore sau zeci de ore).

O gravitate mare o prezintă hipoglicemiile severe şi profunde, care durează de mai mult de 10 ore şi care, de multe ori, se datoresc administrării unor doze repetate de insulină (în special insuline cu absorbţie lentă). Gravitatea acestora este legată de unele complicaţii care pot surveni:

(a) instalarea unui accident vascular-cerebral sau a unui infarct miocardic, care determină în mod automat un factor independent de mortalitate crescută;

(b) instalarea *encefalopatiei posthipoglicemice* sau a unei *hemoragii retiniene masive* cu pierderea vederii, ambele situaţii putând deteriora grav capacitatea pacientului de a se auto-îngriji. În cazurile cele mai severe pacientul poate rămâne parţial sau total decerebrat, devenind pentru tot restul vieţii un dependent social.

(c) instalarea *edemului cerebral* - tulburare ce defineşte un proces de creştere a conţinutului în apă al ţesutului nervos intracerebral, care duce la creşterea volumului său. El apare în mai multe circumstanţe fiziopatologice.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea rapidă a glicemiei sistemice reprezintă una dintre cele mai frecvente. Privit în ansamblu, edemul cerebral se asociază cu numeroase tulburări de ordin mecanic (induse de creşterea presiunii intracraniene), de ordin circulator (vasodilataţie), de ordin histologic, biochimic şi molecular, a căror interpretare (cauză sau consecinţă) este uneori dificil de identificat.

Menţionăm faptul că edemul cerebral poate face parte din tabloul hipoglicemiei numai dacă aceasta survine în cursul tratamentului comei diabetice cetoacidotice hiperosmolare sau a comei hiperosmolare fără cetoacidoză, ca urmare a unei terapii insulinice şi de reechilibrare hidroelectrolitică, inadecvate.

În hipoglicemiile care se produc pornind de la valori glicemice normale, fenomenul nu se întâlneşte, explicând de ce anatomopatologic, elementele edemului cerebral nu se regăsesc decât într-un procent mic din comele hipoglicemice fatale.

Mortalitatea prin comă hipoglicemică variază între 1,5% şi 25%. Procentele mari se înregistrează la vârstnici, cu vechime mare a bolii şi cu multiple complicaţii cronice.

Scanned with OKEN Scanner

Motto:

"Istoria modernă a diabetului zaharat nu cunoaste un eveniment mai dramatic decât izolarea, purificarea si folosirea insulinei "pancreatice" în anul 1921. Este greu de prevăzut un progres al cunoştiintelor medicale care să egaleze această mare descoperire. Poate doar descoperirea unei "vindecări definitive" a diabetului sau realizarea prevenţiei primare a bolii se vor apropia prin impactul lor de importanţa descoperirii insulinei."

Harry Keen, din "Future trends in diabetes"

PARTEA A ŞASEA

TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Capitolul 30. OBIECTIVELE TRATAMENTULUI

Capitolul 31. TRATAMENTUL DIETETIC

Capitolul 32. TRATAMENTUL INSULINIC

Capitolul 33. TRATAMENTUL ORAL

Capitolul 34. EFORTUL FIZIC TERAPEUTIC

Capitolul 35. TRATAMENTE DE EXCEPŢIE ŞI PERSPECTIVE TERAPEUTICE ÎN DIABETUL ZAHARAT

Capitolul 36. CONDUITA TERAPEUTICĂ ÎN CONDIŢII SPECIALE

Capitolul 37. CHIRURGIA LA DIABETIC

Scanned with OKEN Scanner

"Traité de Physilogie Médicale"
vol. II - Phénomènes de Nutrition
Ed. Cartea Românească, Bucureşti, 1920

Concluzii la capitolul III - Cercetări personale intitulat *"Injectarea extractului pancreatic într-o venă periferică"*(pag. 321-327):

"Concluzii

I. - Extractul pancreatic, injectat într-o venă periferică, produce:
1. - o scădere sau chiar o suprimare pasageră a hiperglicemiei diabetice, - care poate fi înlocuită printr-o hipoglicemie;
2. - o diminuare şi chiar o supresie pasageră a glicozuriei;
3. - o diminuare a ureei sanguine;
4. - o diminuare a ureei urinare.

Cu alte cuvinte, injectarea intravenoasă a extractului pancreatic are ca efect, dispariţia simptomelor diabetului.

II. - Atenuarea sindromului diabetic începe imediat după injectare. El atinge maximum la 2 ore, - şi se prelungeşte timp de aproximativ 12 ore.

Această descoperire, - care aruncă o lumină nouă asupra patogeniei diabetului, - ne-a dat, de asemenea, cheia tratamentului acestui sindrom.

În acest moment, încercăm să facem practică aceasta metodă opoterapică, - şi vom expune cercetările noastre, asupra acestui subiect, în următoarea ediţie a acestui Tratat".

Aceasta este prima descriere a efectelor fiziologice ale hormonului antidiabetic pancreatic prezent în extractul pancreatic, pe care Paulescu l-a obţinut după o metodă personală. Printr-o intuiţie genială Paulescu afirmă că această descoperire "*aruncă o lumină nouă asupra patogeniei diabetului*", dând în acelaşi timp "*cheia tratamentului acestui sindrom*".

Această monumentală lucrare a fost publicată la sfârşitul anului 1920 şi s-a bucurat de o largă difuzare internaţională, distribuită de către prestigioasa editură parisiană Vigot. Ea a fost tipărită în limba franceză, care la acea vreme avea cea mai largă circulaţie internaţională.

Ghinionul lui Banting şi Best rezultă din dictonul latin "*Verba volant, scripta manet*". În anul 1921, în care se consideră că a fost descoperită insulina, cei doi nu au publicat nici un rând asupra acestui subiect.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 30

OBIECTIVELE TRATAMENTULUI

30.1. Introducere (484, 485, 486, 487, 488; LP: 1 - 5, 4795, 96, 100, 101, 107, 167, 181,221)

În prezent, diabetul este o boală *nevindecabilă.* Când un diabetic este descoperit, tratamentul trebuie privit în perspectiva *speranţei de viaţă,* care la o persoană de 65 de ani este de circa 5 ani, în timp ce la alta de 20 de ani este de circa 50 de ani. Evident, problematica diabetului insulino-dependent este alta decât cea a celui insulino-independent, după cum indiferent de tipul de tratament aplicat, această problematică diferă în funcţie de vârsta pacientului. Aceasta din urmă influenţează atitudinea terapeutică, deoarece la vârstele înaintate, în momentul depistării bolii, pacientul prezintă fie complicaţii cronice diabetice, fie afecţiuni asociate.

Întrucât în prezent boala nu poate fi vindecată, obiectivul principal al oricărui tratament este acela de a menţine parametrii biochimici specific alteraţi în diabet, cât mai aproape de normal, în vederea realizării *prevenţiei secundare.* Pentru aceasta, mijloacele terapeutice sunt următoarele:

- **Insulina, dieta** şi **efortul fizic** (ocazional şi **medicaţia orală**) în tipul 1 de diabet;
- **Dieta, medicaţia orală** şi **efortul fizic** (ocazional şi **insulina**) în tipul 2 de diabet.

Folosirea lor presupune o **judicioasă alegere** de către medic şi o **bună educaţie** a pacientului, care trebuie să devină propriul său medic. Se poate spune că educaţia pacientului nu este o simplă componentă a tratamentului, ci tratamentul însuşi! Şi în acest caz, programul structurat de educaţie trebuie să fie specific tipului de boală, întrucât insulinodependenţa presupune o serie de cunoştinţe specifice problematicii legate de tehnica de injectare a insulinei, precum şi de precauţiile legate de efectele secundare posibile ale insulinoterapiei.

Obiectivele *imediate* ale tratamentului DZ de tip 1 diferă de cele ale DZ de tip 2. Diferenţele etiopatogenetice între cele două forme de boală explică măsurile particulare de prevenţie *primară* (tabelul 30.1), în timp ce

Scanned with OKEN Scanner

după declanşarea bolii, măsurile de prevenţie *secundară* (prevenirea complicaţiilor cronice) şi de prevenţie *terţiară* (prevenirea complicării complicaţiilor şi a morţii premature) sunt identice pentru ambele forme de boală.

Tabelul 30.1. *Strategia abordării terapeutice a celor două tipuri de diabet*

Prevenţia primară - prevenirea apariţiei DZ	
Tipul 1 de diabet	**Tipul 2 de diabet**
Promovarea alimentării copilului la sân Evitarea bolilor infecţioase cu potenţial diabetogen Evitarea substanţelor toxice pancreatotrope Măsuri farmacologice	Controlul greutăţii Promovarea activităţii fizice Diete bogate în fibre şi sărace în grăsimi "Mediu intrauterin optim" (supravegherea sarcinii) Măsuri farmacologice
Prevenţia secundară (pentru ambele tipuri de diabet) (prevenirea apariţiei complicaţiilor)	
Diagnostic precocee Controlul glicemiei (HbA1c) Tratamentul factorilor de risc vascular (obezitate, dislipidemie, hipertensiune) Evitarea fumatului Detectarea complicaţiilor cronice în stadiul subclinic	
Prevenţia terţiară (pentru ambele tipuri de diabet)	
Tratamentul activ al complicaţiilor cronice Evitarea complicării complicaţiilor (de exemplu, prevenirea gangrenei diabetice la un pacient cu neuropatie sau arteriopatie, prevenirea orbirii la un pacient cu retinopatie etc.)	

30.2. Criteriile de apreciere a controlului metabolic (485, 486, 487, 488; LP: 53, 95 - 97, 100, 101, 109, 167, 181, 221)

Criteriile pentru aprecierea gradului de control metabolic sunt indicate în tabelul 30.2. Se poate observa că un control metabolic bun înseamnă menţinerea parametrilor biochimici în limite apropiate de normal. Din păcate, cazurile care îndeplinesc aceste criterii sunt încă puţin numeroase (probabil sub 15%). Un procent de circa 25% se află în echilibru metabolic "la limită", în timp ce majoritatea (cca. 60%) se află în echilibru metabolic precar. Într-o analiză a valorilor HbA1c înregistrate la 439 pacienţi internaţi în clinica noastră în anul 1995, distribuţia în funcţie de gradul de control metabolic a fost urmatoarea: foarte bine echilibraţi - 36 cazuri; acceptabil echilibraţi - 176 cazuri; precar echilibraţi - 167 cazuri; dezechilibru metabolic major - 60 cazuri. Deşi în ultimii doi ani s-a

Scanned with OKEN Scanner

înregistrat o evidentă tendinţă de creştere a cazurilor bine echlibrate, ne aflăm încă departe de obiectivele terapeutice menţionate. Deficienţa cea mai importantă este aceea a absenţei autocontrolului glicemic, situaţie datorată costurilor ridicate ale testelor şi a lipsei sistemului de asigurări de sănătate care în mod obişnuit trebuie să suporte aceste costuri. După cum vom vedea în capitolul 39, investiţia făcută în materialele de autocontrol este recuperată în întregime prin prevenirea complicaţiilor cronice, care antreneaza cele mai mari costuri medicale.

Tabelul 30.2. *Obiectivele biochimice ale controlului metabolic al diabetului*

Parametrul biochimic	**Gradul de control**		
	Bun	La limită	Precar
Glicemia preprandială (mg/dl)	80-110	111-140	> 140
Glicemie postprandială (mg/dl)	100-145	146-180	> 180
Hemoglobina glicozilată (%)*			
HbA1c (%)**	< +3 DS***	+ 3-5 DS	> + 5 DS
HbA1c (%)****	< 6,5	6,5-7,5	> 7,5
HbA1 (%)	< 8,0	8,0-9,5	> 9,5
Colesterol total (mg/dl)	< 200	200-250	> 250
Trigliceride *à jeun* (mg/dl)	< 150	150-200	> 200
IMC (Kg/m^2)*****			
Bărbaţi	< 25	25-27	> 27
Femei	< 24	24-26	> 26

* Valorile trebuie să ţină seama de metoda folosită; ** Valorile normale obişnuite < 6%
*** DS = deviaţia standard; **** Valorile normale maxime < 7,5
***** IMC = indicele masei corpului - greutatea (în Kg)/ înălţime^2 (în m^2)

30.3. Iniţierea tratamentului (485, 486, 487, 488; LP: 95, 100, 109, 181, 221)

Abordarea terapeutică este diferită în funcţie de starea pacienţilor în momentul depistării diabetului. Un procent de circa 5% din pacienţii diabetici nou descoperiţi sunt diagnosticaţi în cetoacidoză inaugurală, în comă hiperosmolară sau în cursul unei urgenţe medicale majore, ca de exemplu infarctul miocardic acut sau accidentul vascular cerebral. Acestea din urmă se complică, de regulă, cu o decompensare metabolică cetoacidotică sau hierosmolară. În aceste situaţii atitudinea terapeutică imediată constă în tratamentul de urgenţă care a fost descris pe larg în capitolele 26, 27 şi 28. După trecerea peroadei acute, pacientul va fi inclus într-un program de evaluare minuţioasă, urmat de stabilirea algoritmului terapeutic cel mai potrivit în funcţie de tipul de boală.

Scanned with OKEN Scanner

Etapele evaluării trebuie să includă:

- *un istoric amănunţit* privind antecedentele heredo-colaterale, cele personale cu potenţial diabetogen, prezenţa simptomelor şi durata lor, prezenţa afecţiunilor asociate, în special a celor legate de bolile cardiovasculare, hepatice sau renale;
- *o examinare fizică completă,* cu accent asupra aparatului cardiovascular, a sistemului nervos periferic, şi a modificărilor cutanate;
- un examen al *fundului de ochi*;
- determinarea *hemoglobinei glicozilate şi a lipidelor plasmatice*;
- determinarea *eliminării urinare de albumină,* considerată în ultima vreme un important factor de predicţie a mortalităţii diabeticilor vârstnici.

Datele vor fi înscrise în fişa de urmărire prospectivă, care trebuie să prevadă invesigaţiile periodice şi ritmul acestora.

Pacientul trebuie inclus în programul de educaţie specific formei de boală pe care o are. În tipul 1 de diabet, spitalizarea iniţială este indispensabilă însuşirii cunoştinţelor specifice pacientului ce necesită insulinoterapie.

Educaţia primită la prima internare este cea mai importanta dintre toate. În cursul acesteia, pacientul trebuie să-şi însuşească o serie de cunoştinţe şi de tehnici care să vizeze obţinerea următoarelor rezultate:

- dispariţia simptomelor şi obţinerea stării de bine;
- aducerea la normal a parametrilor biochimici: glicemie, HbA1c, lipide plasmatice, fibrinogen etc.;
- însuşirea cunoştinţelor privind: dieta; tratamentul oral sau insulinic; activitatea fizică;
- conduita de urmat în condiţii speciale: călători, intervenţii, intoleranţă digestivă etc.;
- recunoaşterea şi tratarea hipoglicemiei;
- înţelegerea necesităţii evitării: fumatului, excesului ponderal şi a hipertensiunii
- conştientizarea nevoii fundamentale a autocontrolului (glicemie, glicozurie);
- înţelegerea nevoii de prevenire a complicaţiilor cronice cu motivarea urmăririi periodice a tensiunii arteriale, eliminării urinare de albumină, modificării vaselor retiniene, alterarea sensibilităţii periferice.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 31

TRATAMENTUL DIETETIC

31.1. Locul dietoterapiei în tratamentul diabetului (4, 68, 284, 304, 386, 421; LP: 53, 80, 136, 210, 219)

Dieta este elementul terapeutic cel mai constant al DZ. Ea este indispensabilă tuturor formelor de boală şi reprezintă cel puţin la unii pacienţi *singurul element terapeutic.* Mai mult de 1/3 din diabeticii insulino-independenţi nou descoperiţi pot fi echilibraţi iniţial numai prin dietă.

La pacienţii cu diabet insulino-dependent există două opţiuni, aplicabile în situaţii diferite: să adaptezi doza de insulină după dietă, sau să adaptezi dieta la doza de insulină. Prima variantă este valabilă la pacienţii subponderali; cea de a doua, la pacienţii supraponderali. La aceştia "liberalizarea dietei" poate însemna o creştere suplimentară în greutate, cu toate consecinţele ei negative.

De-a lungul timpului structura dietelor indicate pacienţilor diabetici a suferit cele mai diverse transformări. Cea care a dominat practica medicală dintre 1920 şi 1980 a fost "dieta hipoglucidică" (30-40% din caloriile totale aduse de glucide, faţă de normalul de 55-60%). O astfel de dietă a fost multă vreme justificată de rezultatele favorabile înregistrate la diabeticii obezi şi vârstnici. La diabeticii tineri însă, o astfel de dietă s-a dovedit a fi nocivă în timp, întrucât presupunea creşterea excesivă a aportului de lipide (40-55% din aportul caloric total, faţă de normalul de 30%) sau de proteine (20-25%, faţă de normalul de 12-15%). Consecinţele acestor diete au constat în agravarea tulburărilor dislipidemice, iar la diabeticii cu debut în prima parte a vieţii în tulburări de creştere, asociate ulterior cu accelerarea evoluţiei complicaţiilor cronice, în special a celor renale.

În prezent s-a ajuns la un relativ consens privind dieta pacientului diabetic, care trebuie să se apropie cât mai mult de *recomandările nutriţionale pentru persoanele nediabetice.* Întocmirea unei asemenea diete presupune o bună cunoaştere a principiilor fundamentale ale nutriţiei şi modul în care alcătuirea dietei trebuie *individualizată* în funcţie de vârstă, sex, activitate fizică, preferinţe alimentare, disponibilităţi financiare, precum şi de caracteristicile biologice ale diabeticului (prezenţa sau nu a obezităţii, dislipidemiei, hipertensiunii arteriale, afectării renale sau a altor tulburări ce necesită o ajustare dieto-terapeutică precisă). În *programele de educaţie* destinate diabeticilor, însuşirea noţiunilor necesare alcătuirii unei diete corecte consumă circa 30% din orele de învăţământ.

Scanned with OKEN Scanner

O problemă fundamentală pentru *aderenţa în timp* a pacienţilor la o anumită dietă este acceptarea fără rezerve a acesteia, fapt de neconceput pentru o dietă restrictivă, monotonă, costisitoare sau greu de realizat în practică. În până la 75% din cazuri, cunoştinţele privind dietoterapia sunt fie insuficiente sau incorecte, fie cunoscute, dar din diferite motive, nerespectate.

31.2. Bazele fiziologice ale dietoterapiei în DZ (304, 386, 389, 408, 421, 435; LP: 53, 80, 136, 210, 219)

Recomandările nutriţionale generale pentru pacientul diabetic sunt concentrate în tabelul 31.1.

Tabelul 31.1. *Recomandările nutriţionale pentru pacienţii diabetici*

1. **Calorii:** dieta normocalorică la normoponderali; hipocalorică la supraponderali şi hipercalorică la subponderali
2. **Glucide:** 50-55% din aportul caloric, evitându-se glucidele simple cu absorbţie rapidă şi produsele rafinate (zahărul şi derivatele), care pot fi permise între 5-10% din aportul energetic (10-20 g/zi) numai în tipul 1 de DZ bine echilibrat.
3. **Fibre alimentare:** predominenţa în dietă a glucidelor complexe (legume, cereale şi fructe), care trebuie să asigure 30-35 g fibre/zi.
4. **Lipide:** circa 30% din calorii, incluzând mai puţin de 10% grăsimi saturate, 10% grăsimi mono-nesaturate şi 10% grăsimi poli-nesaturate. Aportul de colesterol mai mic 300 mg/zi.
5. **Proteine:** 12-15% din calorii*; în caz de afectare renală nu se vor depăşi 0,8 g/kg corp/zi.
6. **Aportul de sodiu:** < 7 g NaCl/zi; la hipertensivi < 3 g NaCl/zi.
7. **Alcoolul:** nu este necesar dar nici interzis în cantităţi mici; trebuie evitat sistematic la pacienţii cu hipertrigliceridemie, obezitate sau hipertensiune.
8. **Edulcorantele:** cele necalorice (zaharină, aspartam, ciclamat) sunt permise cu moderaţie; cele calorice (sorbitol, fructoză) trebuie incluse în calculul energetic.

* Minimum proteic necesar = 0,9 g/kg corp/zi

Pentru alcătuirea unui regim alimentar care să îndeplinească aceste condiţii trebuie cunoscute o serie de noţiuni precise (vezi Anexa 6), respectând următoarele etape:

(1) precizarea *caracteristicilor generale* ale dietei (de exemplu dieta hipocalorică, normoglucidică, hiperproteică şi hiperlipidică, cu restricţie moderată de sodiu - 6 g NaCl /zi). Această caracteristică derivă din cunoaşterea precisă a diagnosticului, incluzând tulburările asociate (dislipidemie, hipertensiune etc.), cunoaşterea gradului activităţii fizice etc;

(2) calculul *aportului caloric* necesar, care trebuie să realizeze scăderea în greutate la supraponderali sau creşterea în greutate la subponderali. La normoponderali dieta va fi normocalorică. Calculul numărului de calorii se face ţinând seama de vârstă, sex şi grad de activitate

Scanned with OKEN Scanner

fizică. Activitatea sedentară necesită o cheltuială energetică între 25-30 kcal/ kg corp /zi. Diferitele tipuri de activitate profesională (Tabelul 31.2) reclamă o cheltuială energetică care poate depăşi, în unele cazuri, 45 kcal /kg corp/ zi.

Tabelul 31.2. *Principalele tipuri de activităţi profesionale împărţite în patru grupe din punct de vedere al cheltuielii energetice**

1. Activităţi fizice uşoare (30-35 kcal/ kg corp/ zi): funcţionari, avocaţi, medici, profesori, informaticieni, arhitecţi.
2. Activităţi fizice medii (36-40 kcal/ kg corp/ zi): muncitori din industria uşoară, studenţi, munci agricole mecanizate, comercianţi, militari.
3. Activităţi fizice mari** (41-45 kcal/ kg corp/ zi): munci agricole nemecanizate, forestieri, mineri, oţelari, turnători, dansatori, militari în campanie, unele sporturi de performanţă.
4. Activităţi fizice excepţionale (> 45 kcal/ kg corp/ zi): tăietori de lemne, pietrari, unele sporturi de performanţă (maraton, box, canotaj etc.)

* Consumul energetic al unui adult de 70 kg pentru efectuarea unei activităţi definite creşte de la 1,8 kcal/min (reparaţii uşoare), la 3 kcal/min (activitate de birou) sau 3,1 kcal/min pentru mersul uşor, până la 5,5 kcal/min (raşchetat parchet, mers alert pe bicicletă), 7,1 kcal/min (tenis), 10,1 kcal/min (încărcat cu lopata) şi 14-15 kcal/min (înot rapid, schi).
** Activităţile fizice mari sau excepţionale nu sunt recomandate pacientului diabetic.

Din acest tabel rezultă că cea mai importantă variaţie în cheltuiala energetică este cea indusă de activitatea fizică. Cunoscând activitatea fizică efectuată şi durata acestei activităţi, se poate calcula uşor cheltuiala energetică pe 24 ore (Tabelul 31.3). Raţiile alimentare recomandate, în funcţie de vârstă şi sex, sunt redate în anexa 1.

Tabelul 31.3 *Calculul unui bilanţ energetic al unui individ adult normoponderal cu activitate fizică medie*

Felul activităţii	**Perioada în ore**	**Cheltuiala energetică**	
		Kcal/min.	Total
Somn*	8	1,1	525
Activitate profesională	8	1,9	930
Activitatea extraprofesională	8	2,1	1050
Total în 24 de ore:			2505
Aport energetic calculat în dietă			2500

* Cheltuiala energetică în cursul somnului face parte din "consumul bazal", care este de circa 1 kcal/kg corp/oră. "Metabolismul bazal" reprezintă minimul energetic necesar menţinerii în repaus a funcţiilor vitale.

(3) *Distribuţia caloriilor* pe cele trei principii energetice trebuie să fie: 50-60% glucide; 25-35% lipide (1/3 animale, 2/3 vegetale) şi 12-15% proteine (1/2 animale, 1/2 vegetale). Principala recomandare referitoare la aportul de *glucide* este aceea a evitării glucidelor *simple* în favoarea

Scanned with OKEN Scanner

glucidelor *complexe*. În tabelul 31.4 sunt redate principalele categorii de alimente conform conţinutului lor în glucide, menţionând pe cele interzise sau permise în mod limitat pacientului diabetic.

Tabelul 31.4 *Clasificarea unor alimente prelucrate culinar în funcţie de conţinutul glucidic*

1. Alimente cu conţinut glucidic mare, interzise diabeticului	
Zahăr	100%
Miere, malţ	80%
Biscuiţi, prăjituri de cofetărie	75%
Smochine, stafide, curmale uscate, dulceţuri	70%
Prune uscate, gem de prune, marmeladă	65%
Lapte condensat, îndulcit	55%
2. Alimente cu conţinut glucidic mediu, permise limitat diabeticului	
Pâine albă	50%
Pâine graham	45%
Cartofi, orez*, paste făinoase, fasole boabe*, mazăre boabe*	20%
Fructele proaspete, sucurile de fructe	10-20%
3. Alimente permise pacientului diabetic	
Morcovi, ţelină, sfeclă, ceapă uscată, usturoi	10%
Legume verzi: roşii, salată, ardei, varză, vinete, praz etc.	5%
Bere	5%
Lapte şi derivate	4%
Carne, peşte şi derivatele lor	2%

* În stare uscată aceste alimente conţin glucide între 75-90%.

Alimentele cu conţinut glucidic > 50% trebuie evitate, cu excepţia unor cantităţi mici de miere, malţ sau biscuiţi, permise la pacienţii insulino-dependenţi bine echilibraţi (fără a depăşi 5-10% din numărul total de calorii). Alimentele cu conţinut glucidic între 10-50% vor fi permise în cantităţi limitate. Dimpotrivă, cele cu conţinut glucidic sub 10% vor fi permise fără restricţii.

În general, cu cât concentraţia glucidică dintr-un aliment este mai mică, cu atât conţinutul în fibre alimentare este mai mare. Fibrele alimentare, atât cele *solubile* (gume, peptine, mucilagii) cât şi cele *insolubile* (celuloză, hemiceluloză, lignină) au proprietatea întârzierii golirii gastrice, a digestiei şi absorbţiei glucidelor, evitând în acest fel creşterile glicemice postprandiale mari şi bruşte. Dietele "de tip occidental" (dezechilibrate prin bogăţia mare în lipide, proteine şi glucide simple) conţin de cele mai multe ori mai puţin de 15 g fibre/zi. Dietele recomandate pacienţilor diabetici (ca de altfel şi persoanelor normale) trebuie să conţină cel puţin 30 g fibre alimentare/zi. Acestea provin exclusiv din alimentele vegetale (leguminoase, cereale, legume şi fructe). Singurele efecte secundare ale unui aport excesiv de fibre (> 40 g/zi) sunt reprezentate de

Scanned with OKEN Scanner

pierderea de calciu şi accentuarea tendinţei la osteoporoză. Flatulenţa determinată de creşterea aportului de fibre alimentare este tranzitorie şi rareori suficient de supărătoare pentru a limita aportul lor.

Ca urmare a efectului hiperglicemiant diferit al alimentelor, s-a introdus în unele ţări noţiunea de *echivalenţă glucidică* (de 12,5 g = 50 kcal sau de 10 g = 40 kcal) reprezentând cantitatea din diferite alimente care conţin 12,5 şi respectiv 10 g glucide. Un măr creţesc de 100 g conţine circa 10,5 g glucide. Acelaşi conţinut glucidic poate fi obţinut din numai 25 g pâine sau din 200 g varză.

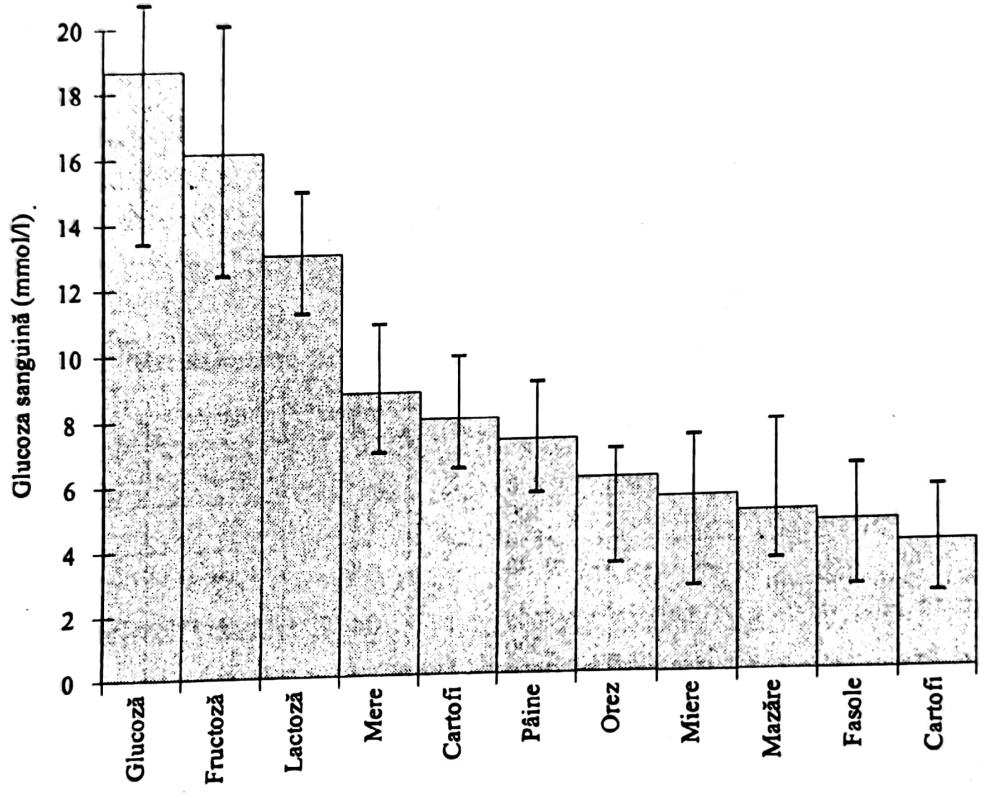


Fig. 31.1. *Efectul hiperglicemial al câtorva alimente comparativ cu cel înregistrat după glucoză*

Noţiunea de *index glicemic* exprimă aceeaşi diferenţă de efect hiperglicemiant, raportată la creşterea glicemică (suprafaţă sub curbă) indusă de un aliment comparativ cu cea indusă de zahăr şi considerată 100%. *Indexul insulinemic* se calculează la fel ca şi indexul glicemic. Alimentele bogate în glucide complexe au un index glicemic < 1 putând fi uneori < 0,5 (fasole, mazăre, morcov, ţelină). Acest lucru reiese limpede din fig. 31.1, fără a mai fi nevoie de calcule complicate, care pentru mulţi pacienţi pot fi derutante. Datele noastre nu concordă în totdeauna cu cele raportate de alţi autori, întrucât răspunsul hiperglicemiant la un aliment depinde în mod fundamental de valoarea glicemiei à jeun în momentul testării. La acelaşi bolnav, aflat pe medicaţie orală, un măr de 150 g creşte glicemia la o oră după ingestie cu numai 40 mg/dl, dacă valoarea bazală a

Scanned with OKEN Scanner

fost 130 mg/dl, şi cu 115 mg/dl dacă valoarea bazală a fost 230 mg/dl ! Aceste date sunt confirmate şi de alţi autori (Parillo şi colab., *Diabetes Care* 19: 498, 1996).

Studiul Eurodiab la care am participat, a dovedit că în nici unul din cele 30 de centre participante din diferite ţări europene, nu s-a constatat o respectare a indicaţiilor dietetice pentru pacienţii cu DZ de tip 1 (435).

(4) Următoarea etapă constă în *alegerea alimentelor* ce urmează a fi folosite într-o zi. Evident, ele trebuie să fie cât mai variate, pentru a evita monotonia regimurilor şi a "compensa" variaţiile zilnice în gradul de efort fizic. Alimentele trebuie alese astfel încât din ele să fie alcătuit meniul zilnic cu 3 mese principale şi 2 sau 3 gustări mici. Ele trebuie să corespundă cu numărul de calorii calculat, precum şi cu procentul de glucide, lipide şi proteine calculate în etapele anterioare. Pentru acest lucru, atât medicul, cât şi pacientul trebuie să aibă la îndemână tabelele cu conţinutul alimentelor în proteine, glucide, lipide şi calorii (Anexa 1). În practica de zi cu zi pacientul îşi cântăreşte alimentele ce urmează a fi consumate (*cântarul este un instrument indispensabil diabeticului*). După o perioadă de timp el poate ajunge la o apreciere destul de corectă a greutăţii diferitelor alimente (cartofi, măr, pâine etc.).

(5) Etapa a cincea constă în *distribuirea glucidelor* pe numărul de mese precizat. La un pacient insulino-dependent, de exemplu, acesta poate fi de 20%-10%-25%-10%-20%-15% la orele 7, 11, 13, 17, 19 şi 22. Orarul meselor şi distribuţia glucidelor pot suferi modificări în funcţie de programul de viaţă.

(6) Ultima etapă constă în pregătirea corectă a alimentelor, respectând *regulile de gastrotehnie* prin care se vizează menţinerea integrală a principiilor nutritive din alimente, precum şi o prelucrare mecanică sau termică care să uşureze procesul de digestie, fără a produce compuşi iritanţi pentru mucoasa gastro-duodenală.

În cazuri rare, o gustare poate fi constituită dintr-un singur aliment (un măr, 150 g căpşuni, un ou, o roşie etc.). Cel mai adesea însă, o masă este alcătuită din mai multe alimente. Prezenţa lipidelor şi a proteinelor scade ritmul absorbţiei glucidelor. Din acest punct de vedere o salată orientală va avea un efect hiperglicemiant global mai mic decât cel care s-ar înregistra prin consumul separat al fiecărui component alimentar în parte !

31.3. Individualizarea dietei pacientului diabetic (65, 304, 421, 435, 458, 487; LP: 53, 80, 136, 200, 219, 229)

(a) Regimul alimentar al copilului şi adolescentului diabetic

La aceşti pacienţi dieta trebuie să se suprapună complet peste recomandările copilului normal, singura ajustare trebuind să fie făcută în interiorul aportului glucidic, în sensul evitării zahărului şi produselor

Scanned with OKEN Scanner

derivate, crescând în schimb aportul de glucide "naturale" din fructe, legume şi cereale.

Trebuie ştiut că la această vârstă activitatea fizică este impredictibilă, capriciile alimentare nu sunt rare, iar sensibilitatea "psihică" la restricţii prea severe este mare.

Pentru copii, norma calorică zilnică poate fi calculată după următoarele formule:

- Calorii/zi = 1000 + 100 x vârsta (ani) sau
- Calorii/ kg corp/ zi = 90 - 3 x vârsta (ani) sau, ţinând seama şi de greutatea corpului (Anexa 3)
  - între 1 -10 kg: 1000 kcal + 10 kcal / kg corp
  - între 11-20 kg: 1000 kcal + 50 kcal/ kg corp
  - între 21-70 kg: 1500 kcal + 20 kcal/ kg corp

Întrucât copilul diabetic este practic întotdeauna *insulino-dependent*, mesele vor fi fracţionate în 6 prize: 3 mese principale şi 3 gustări în care aportul glucidic poate fi repartizat astfel: 20%-10%-25%-15%-20%-10%. Procentele sunt numai orientative, putând fi schimbate în raport cu tipul insulinei folosite, repartizarea dozelor în zi şi orele de activitate fizică.

La copilul în creştere şi având o activitate fizică obişnuită, aportul proteic minim (1-1,5 g/kg corp/zi) trebuie să fie totdeauna asigurat. Când copilul nu tolerează cantităţi alimentare prea mari, pentru a respecta numărul de calorii necesar, lipidele pot fi crescute la 32-35%.

Dieta copilului şi adolescentului trebuie să fie suficient de flexibilă pentru a nu impune restricţii frustrante faţă de colegi şi prieteni. În aceste cazuri, la un diabetic bine echilibrat, un produs conţinând zahăr (îngheţată de exemplu) poate fi acceptat în cantităţi rezonabile. În multe ţări este promovată "liberalizarea completă a dietei", adică eliminarea oricăror restricţii, cu condiţia ajustării continue a tratamentului la valorile glicemice determinate de mai multe ori pe zi (lucru posibil doar în condiţiile autocontrolului glicemic).

În perioada copilăriei şi adolescenţei, indicatorul unui tratament insulinic şi dietetic eficient este reprezentat de creşterea şi dezvoltarea corespunzătoare a acestor pacienţi.

(b) Dieta tânărului şi adultului diabetic insulinodependent

În cazul acestui grup de diabetici trebuie îndeplinite următoarele obiective:

- evitarea variaţiilor glicemice mari;
- evitarea hipoglicemiilor;
- obţinerea sau menţinerea unui profil lipidic normal;
- acoperirea tuturor nevoilor în principii nutritive şi menţinerea unei greutăţi corporale optime.

Recomandările OMS din 1993 includ printre altele următoarele obiective:

Scanned with OKEN Scanner

- aportul caloric să fie adecvat greutăţii recomandabile
- distribuţia caloriilor trebuie să respecte stilul de viaţă al pacientului şi regimul insulinic prescris, indiferent dacă pacientul face 2, 3 sau 4 injecţii/zi. În cazul tratamentului intensificat cu insulină, trebuie avute în vedere cele două posibile efecte secundare nedorite: creşterea în greutate şi frecvenţa mai mare a hipoglicemiilor.
- în anumite circumstanţe, dieta trebuie ajustată: în caz de nefropatie diabetică aportul proteic trebuie să fie < 1 g / kg corp; aportul excesiv de sare (> 7 g/zi) trebuie descurajat; etc.

(c) Dieta adultului diabetic de tip 2 cu exces ponderal

Principalul obiectiv al dietei în această formă este scăderea în greutate. Dieta va fi deci *hipocalorică.* În funcţie de gradul excesului ponderal şi în acord cu obiectivele de scădere în greutate propuse, numărul de calorii indicat va fi < 25 kcal/ kg corp/zi greutate ideală. O dietă între 1400 şi 1600 kcal este compatibilă cu o activitate profesională obişnuită şi permite o scădere în greutate de 0,5 kg/săptămână.

În această formă de diabet glucidele simple vor fi evitate cu mai mare stricteţe faţă de tipul 1, fiind încurajat aportul de glucide complexe. Chiar în perioada de scădere ponderală, procentul de glucide va trebui să se situeze în jur de 55%, cel de proteine în jur de 20%, iar cel de lipide în jur de 25%. Se preferă 2 mese principale şi 2 gustări mici, fragmentând aportul caloric în vederea creşterii acţiunii dinamice specifice a alimentelor şi, deci, a cheltuielilor energetice suplimentare.

În toate cazurile scăderea în greutate ameliorează toleranţa la glucoză, în timp ce câştigul în greutate scade toleranţa la glucoză datorită agravării rezistenţei periferice la acţiunea insulinei.

Mulţi pacienţi cu tip 2 de diabet pot fi echilibraţi numai prin dietă şi preparate fitoterapice. Când acestea nu mai sunt suficiente, medicaţia orală de primă alegere este reprezentată de biguanide.

(d) Dieta diabeticilor adulţi de tip 2 fără exces ponderal

În această formă dieta va fi normocalorică, iar distribuţia principiilor energetice cea indicată persoanelor normale (55% glucide, 15% proteine şi 30% lipide). Şi la aceşti pacienţi 90% din glucide vor fi din categoria glucidelor complexe.

Efortul fizic are un efect de scădere a rezistenţei periferice la acţiunea insulinei. Din păcate, vârstele mai înaintate precum şi complicaţiile macrovasculare (în special coronariene) contraindică eforturile fizice mari.

Cele mai multe cazuri necesită, la debutul bolii, dietă şi tratament fitoterapic. Când acestea nu mai sunt suficiente se va adauga medicaţia orală din clasa sulfonilureicelor (care reprezintă prima alegere pentru aceasta clasa de diabetici).

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 32

TRATAMENTUL INSULINIC

32.1. Istoric (453, 485; LP: 21, 27, 29, 40, 65, 91, 219, 222, 223)

După descoperirea insulinei (1921) de către Paulescu şi introducerea ei în clinică (1922) de către Collip, Banting, MacLeod şi Best, principalele progrese în acest domeniu au fost:
- producţia pe scară largă a insulinei cristaline (1930);
- obţinerea insulinelor cu acţiune prelungită (1930-1950);
- producerea insulinelor înalt purificate, numite şi monocomponent (1970) ;
- producerea insulinelor umane (1980) obţinute prin biotehnologie (transformarea insulinei de porc în insulină umană prin înlocuirea enzimatică a aminoacidului alanină cu treonină în poziţia 30 a lanţului B) sau prin inginerie genetică (introducerea genei insulinei în bacteria Escherichia Coli şi obţinerea unor cantităţi practic nelimitate din preţiosul hormon);
- în ultimii ani producerea pe cale semisintetică a "analogilor insulinici" (denumiţi şi "lispro"), care au o structură aminoacidică puţin diferită de cea a insulinei umane (inversarea aminoacizilor 28 şi 29 din lanţul B). Datorită formei lor monomerice (faţă de asocierea hexamerică a insulinei obişnuite) absorbţia acestor insuline este mai rapidă ("insuline ultra-rapide"). Administrarea lor în perioadele de creştere glicemică mare poate readuce rapid glicemia la normal, fără riscul hipoglicemiilor tardive. Utilizarea suplimentară a dozelor de "lispro" este condiţionată de testarea repetată a glicemiei;
- producerea unor forme insulinice pentru administrare digestivă, nazală sau bronşică nu a însemnat totuşi un progres terapeutic semnificativ.

32.2. Preparatele insulinice (77, 145, 158, 159, 188, 209, 257, 285, 387, 402, 438, 482, 485, 486, 487; LP: 59, 61, 7, 101, 194, 219, 221)

• *Insulinele convenţionale* desemnează preparatele obţinute din pancreasul de porc (diferă de insulina umană printr-un singur aminoacid) sau de bovine (diferă de insulina umană prin 3 aminoacizi). Aceste insuline sunt incomplet purificate, motiv pentru care sunt antigenice, declanşând în organism

Scanned with OKEN Scanner

producţia de anticorpi antiinsulinici sau împotriva altor contaminanţi proteici (glucagon, somatostatin etc.). Aceşti anticorpi au fost incriminaţi în reacţiile de lipodistrofie la locul injecţiei, precum şi în inducerea unor complicaţii cronice (fapt nedemonstrat). Majoritatea insulinelor animale sunt amestecuri de 70%/30% insuline bovine/porcine;

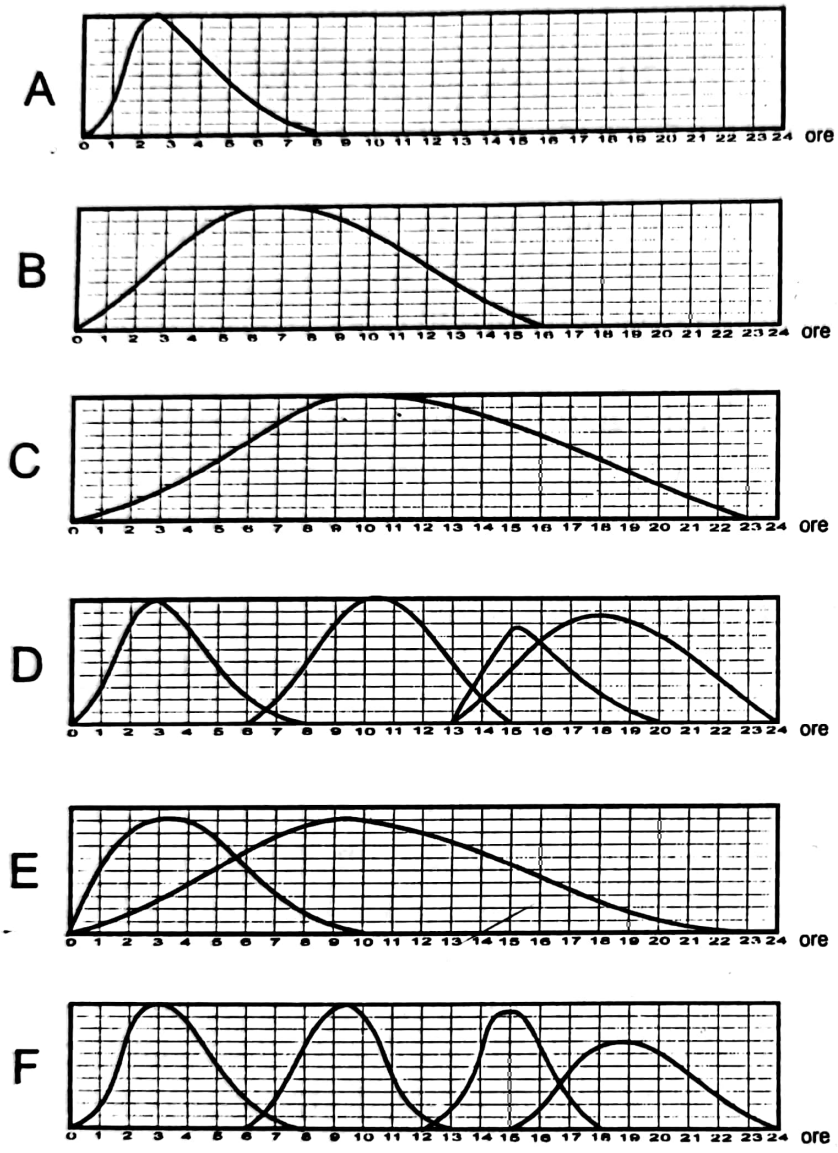


Fig. 32.1. *Diferite variante insulinoterapice cu 1, 2, 3, sau 4 injecţii de insulină rapidă sau în asocierecu insuline semilente sau lente*

• *Insulinele monocomponent (MC)* - au aceeaşi sursă cu cele convenţionale, dar se obţin printr-un proces de purificare cromatografică, evitându-se (în mare măsură) apariţia anticorpilor antiinsulinici, precum şi a reacţiilor locale;

• *Insulinele umane (HM)* - au structura identică cu cea a moleculei hormonului secretat de celulele β-pancreatice ale omului, dar sunt obţinute fie semisintetic din insulina de porc, fie prin inginerie genetică.

Obţinerea insulinei umane este prima aplicare terapeutică importantă a ingineriei genetice. Tendinţa actuală este de a renunţa complet la insulinele animale în favoarea celor umane.

• *Farmacodinamia insulinelor* permite împărţirea diferitelor preparate în trei mari categorii: cele cu acţiune *rapidă* (de circa 8 ore), cele cu acţiune *medie* sau *intermediară* (de circa 12 - 14 ore) şi cele cu acţiune *prelungită* sau *lentă* (circa 24 ore) (tabelul 32.1). În fig. 32.1 sunt redate câteva variante de asocieri insulinice. Întrucât aproape în fiecare an apar preparate

Scanned with OKEN Scanner

insulinice noi, înainte de a le prescrie medicul trebuie să le cunoască în detaliu.

Menţionăm că prima descriere a farmacodinamiei insulinei a fost făcută de Paulescu în lucrarea sa din 1921 (*"Archives Int. Physiologie"*, 31 august), descriere care rămâne şi azi de o perfectă actualitate: *"Efectele extractului pancreatic asupra glicemiei şi glicozuriei variază cu intervalul scurs după injectare, începând imediat după administrare, atingând maximum la 2 ore şi durând circa 12 ore"*.

Tabelul 32.1 *Unele preparate insulinice folosite în practica medicală.*

Preparatul	Firma producătoare	Începutul acţiunii (ore)	Maximul acţiunii (ore)	Durata acţiunii (ore)
I. Insuline rapide[1]				
Insulina cristalină (bovină)	Biofarm România	0,5	2-4	6-8
Actrapid MC (porcină)	Novo	0,5	2-3	6-7
Humulin-HM (umană)	Lilly	0,5	2-3	6-7
Iletin I,II (bovină, porcină)	Lilly	0,5	2-4	6-8
II. Insuline medii[2]				
Semilente-MC (porcină)	Novo	1	5-7	12-16
Humulin-N (umană)	Lilly	2	6-12	18-24
Insulatard-NPH (umană)	Novo	2	6-12	18-24
III. Insuline lente[3]				
Monotard-MC (porcină)	Novo	2	7-15	22
Lente-MC (porcină)	Novo	2	7-15	24
Humulin-L (umană)	Lilly	2	8-12	24
Lente Iletin I,II (porcine)	Lilly	2	8-16	24
Ultralente-MC (porcine)	Novo	3	9-36	42
IV - Amestecuri[4]				
Humulin-M 1-5 (umană)	Lilly	1/2	1-9	14-18
Mixtard 1-5	Novo	1/2	2-8	24

1- Alte insuline *rapide*: Actrapid (umană, Novo), Novolin-R (umană, Lilly)
2- Alte insuline *medii*: NPH-Iletin I,II (porcină, Lilly), Rapitard-MC (porcină, Novo)
3- Alte insuline *lente*: Novolin-L (umană, Novo), Ultratard-HM (umană, Novo)
4- Există 5 tipuri de amestecuri între insuline *rapide şi lente* în proporţii de: 10%/90%, 20%/80%, 30%/70%, 40%/60%, 50%/50%.

• Din punct de vedere al *prezentării* lor, insulinele sunt distribuite în flacoane de 10 ml, având o concentraţie de 40 U/ml sau 100 U/ml. Există şi flacoane cu concentraţii de 500 U/ml, folosite în unele cazuri foarte rare de rezistenţă la insulină. La noi în ţară, oficial sunt folosite numai flacoanele cu 40 U/ml. Menţionăm două incidente (care pot deveni accidente) când, în necunoştinţă de cauză, insulinele folosite nu concordă cu tipul corespunzător de seringă: (a) se produce o *hipoglicemie* când se foloseşte o insulină cu o concentraţie de 100 U/ml, utilizând o seringă gradată pentru o concentraţie de insulină de 40 U/ml. În acest caz, la acelaşi volum, numărul

Scanned with OKEN Scanner

unităţilor de insulină va fi de 2,5 ori mai mare; (b) se produce *un dezechilibru metabolic cetoacidotic* când pacientul foloseşte o seringă concepută pentru insulină cu concentraţia de 100 U/ml, dar îşi administrează o insulină cu concentraţie de 40 U/ml. Doza injectată va fi de 2,5 ori mai mică decât cea prescrisă.

În fine, insulinele umane mai pot fi livrate în *cartuşe* conţinând 100 U/ml insulină, utilizabile prin dispozitiviele de tip stilou (*pen*), foarte agreate de copii, adolescenţi şi tineri. Opţiunea pacienţilor pentru aceste dispozitive a devenit mai evidentă în condiţiile în care *tratamentul intensificat cu insulină* (necesar obţinerii unui echilibru metabolic bun) presupune 3, 4 sau chiar mai multe injecţii de insulină/zi.

32.3. Căile şi dispozitivele de administrare ale insulinei (20, 354, 381, 391, 485; LP: 219)

Tratamentul insulinic obişnuit se face prin injecţii s.c. (acul de 1-1,5 cm lungime poate fi introdus perpendicular sau oblic la 45°). Regiunile în care se pot face injecţiile sunt: peretele abdominal (zona periombilicală), braţele (regiunea deltoidiană), coapsele şi regiunile fesiere.

Cea mai rapidă cale de acţiune a insulinei este cea i.v. (timp de înjumătăţire de circa 7-10 min. şi epuizarea efectului în 2 ore) urmată de cea i.m. (cu intrare rapidă în acţiune şi cu remanenţă de aprox. 4 ore) şi apoi de cea s.c. (intrare în acţiune în 3o min. şi epuizarea efectului în 7-8 ore). Trebuie menţionat însă că singurul tip de insulină care poate fi administrat i.v. este insulina "cristalină", care se prezintă sub forma unei soluţii limpezi. Insulinele medii sau lente (care se află în suspensie şi sunt opalescente) pot fi administrate s.c. sau i.m., în nici un caz i.v.

Variantele de insulino-terapie sunt numeroase: o singură injecţie cu insulină ultra-lentă; două injecţii de insuline medii; patru injecţii de insuline rapide; două injecţii de insuline rapide asociate seara cu o a treia cu insulină medie; asocierea în aceeaşi seringă a unei insuline medii cu una rapidă (ţinând seama de compatibilitatea lor) etc.

Perfuzia continuă (i.v., s.c. sau intraperitoneală) cu insulină este utilă în situaţii speciale, sub control medical strict (de exemplu în cursul sarcinii sau în cazurile de diabet instabil).

Pompele de insulină cu regim prestabilit sau programabil nu s-au dovedit fiabile, fiind costisitoare, incomode şi susceptibile la defecţiuni.

Injectarea insulinei prin *jet transcutanat* (folosind dispozitive de tip "pistol") nu este recomandată, având o eficienţă variabilă datorită grosimii diferite a pielii de la individ la individ.

Aşa cum am menţionat, insulina poate fi administrată (cu eficienţă redusă şi impredictibilă) pe cale orală, rectală, vaginală, nazală sau bronşică. Formele de administrare sunt adaptate căii respective (iontoforeza, lipozomi, ovule, supozitoare, aerosoli).

Scanned with OKEN Scanner

Principalele informaţii practice privind insulino-terapia (incluse şi în programele de educaţie) sunt indicate în tabelul 32.2.

Tabelul 32.2 *Informaţii practice privind insulino-terapia*

1. Insulina se păstrează la 5°C. Vara trebuie ţinută la frigider (dar nu în congelator), iar iarna între ferestre.

2. Fiecare flacon are înscris pe el data expirării, care trebuie respectată.

3. În anumite condiţii, insuline cu acţiune rapidă şi lentă pot fi amestecate în aceeaşi seringă, dacă pH-ul lor este compatibil. În acest caz se trage în seringă întâi insulina rapidă şi apoi cea lentă. În prezent există insuline premixate, cu un conţinut de insulină rapida între 10 şi 50%, care sunt preferabile.

4. Locul injecţiei trebuie permanent schimbat cu 2-3 cm, menţinându-se aceeaşi zonă (abdomen, coapse etc.). Când se schimbă zona, trebuie ţinut seama de curba de absorbţie a insulinei specifică acesteia: cea mai rapidă, din peretele abdominal, cea mai lentă, din regiunea deltoidiană.

5. Insulinele se administrează înaintea meselor. Dacă la testare glicemia este < 120 mg/dl, pacientul poate mânca imediat, iar dacă glicemia este mai mare masa trebuie întârziată cu 30-60 min. Când testarea nu este posibilă, insulina va fi administrată înaintea meselor astfel: cu 15-30 min pentru cele rapide, cu 45 min pentru cele intermediare şi cu 60 min pentru cele lente.

6. Fiecare pacient (după vârsta de 10-12 ani) trebuie să-şi facă singur injecţia cu insulină. Opoziţia cea mai mare se înregistrează la persoanele mai vârstnice de la ţară. Pacientul nu trebuie să părăsească spitalul până când medicul nu asistă la modul în care pacientul işi administrează insulina, fără nici un sprijin sau îndrumare.

7. Seringa "de unică folosinţă" poate fi utilizată de mai multe ori numai de către aceeaşi persoană. Seringa nu trebuie ţinută sau spălată în alcool, întrucât resturile de alcool inactivează insulina de la administrearea ulterioară. Spălarea se va face cu ser fiziologic steril. Numai dopul de cauciuc al flaconului şi suprafaţa pielii unde se face injecţia se şterg cu alcool. După ştergerea pielii se aşteaptă un minut până când aceasta se usucă.

8. Înainte de a trage insulina în seringă, flaconul se încălzeşte între palme. Insulinele intermediare sau lente se agită pentru omogenizare. Se introduce aer în flacon, câte unităţi de insulină vor fi apoi extrase.

9. Injectarea trebuie făcută strict s.c., adică la 1-1,5 cm adâncime în pliul cutanat. Injectarea intradermică întârzie rezorbţia, în timp ce injecatarea i.m. sau i.v. (care trebuie verificată prin aspirare), precipită intrarea în acţiune a insulinei.

10. Injectarea insulinei trebuie să fie nedureroasă. Durerea poate fi produsă de: folosirea unei insuline prea reci; ac uzat; resturi de alcool rămase în seringă sau pe piele; injectare intradermică.

32.4. Regimurile de administrare a insulinelor (38, 39, 260, 422, 480, 481, 482, 485, 486, 487; LP: 219)

(a) *Tratamentul convenţional* ("clasic") - constă în insulino-terapia cu una sau 2 prize zilnice, folosind fie insuline cu acţiune intermediară sau lentă, fie asocierea acestora cu o insulină rapidă. Variantele posibile sunt multiple: o singură injectie cu insulină lentă administraţă dimineaţa la ora 11 sau seara (formulă care poate fi suficientă diabeticilor vârstnici cu necesar

Scanned with OKEN Scanner

insulinic mic); două injecţii cu insulină medie, administrate dimineaţa şi seara; trei injecţii cu insuline rapide: dimineaţa, prânz, seara; insulină rapidă dimineaţa şi la prânz, asociată cu o doză de insulină intermediară, seara; asocierea în aceeaşi injecţie a unei insuline intermediare cu una rapidă, dimineaţa şi seara etc.

Tratamentul *convenţional* se bazează pe folosirea unei doze fixe de insulină, adaptând stilul de viaţă (programul de activitate, dieta, efortul) la modul de acţiune al insulinei folosite. Acest tip de tratament a fost adoptat în condiţiile absenţei posibilităţilor de autocontrol glicemic sau glicozuric la domiciliu. Cu un astfel de tratament, în peste 70% din cazuri oscilaţiile glicemice diurne depăşesc 150-200 mg/dl, valorile rămânând în cea mai mare parte a timpului peste 150 mg/dl, dar scăzând uneori sub 70 mg/dl. Hipoglicemiile sunt rare sau absente. Valorile hemoglobinei glicozilate se găsesc în perimetrul "acceptabil" dar mai frecvent "inacceptabil de mari". Evident, complicaţiile cronice diabetice sunt destul de frecvente şi proporţionale cu "valorile glicemice medii".

În acest tip de tratament, circa 60-70% din doză se administrează în cursul dimineţii şi 40-30% în cursul serii. Dozele folosite sunt în jur de 0,6-0,8 U/Kg corp. Ele sunt modificate de către medic la controalele periodice. Evident, în momentul de faţă trebuie făcute eforturi medicale şi financiare de introducere în practică a tratamentului intensificat cu insulină, pe care noi l-am numi mai corect "*tratamentul fiziologic cu insulină*".

(b) *Tratamentul intensificat* cu insulină - constă în individualizarea tipului şi dozei de insulină, nu numai de la pacient la pacient, dar chiar şi la acelaşi pacient de la o zi la alta, în funcţie de fluctuaţiile glicemice ocazionate de factorii hipoglicemianţi (efortul fizic, scăderea aportului glucidic) sau hiperglicemianţi (creşterea aportului glucidic, sedentarism, infecţii, stres). În cazul acestui tip de tratament, pacientul este instruit să-şi determine glicemia şi/sau glicozuria de 3-4 ori pe zi, adaptându-şi doza de insulină la valoarea glicemică găsită. Scopul este acela al evitării creşterilor glicemice peste 180 mg/dl sau al scăderii acestora sub 70 mg/dl. Oscilaţiile glicemice diurne trebuie să nu depăşească 130 mg/dl. Uneori acest lucru este posibil, alteori nu. Acest tip de tratament pare a fi extrem de eficient, mai ales când se aplică de la *debutul diabetului*. Pacienţii care anterior s-au adaptat de-a lungul mai multor ani la valori glicemice crescute, reuşesc cu greu să suporte tratamentul intensificat cu insulină. Mai mult, acesta poate deveni chiar *periculos* dacă diabeticul prezintă complicaţii cronice, întrucât o hipoglicemie severă poate ocaziona accidente cu urmări grave (de exemplu hemoragii retiniene la un pacient cu retinopatie proliferativă). Pentru a evita aceste situaţii, o condiţie *sine qua non* este autocontrolul glicemic ori de câte ori este nevoie. Cum acest autocontrol este extrem de costisitor, la noi în ţară el nu este utilizat deocamdată decât sporadic.

Scanned with OKEN Scanner

Indicatorul principal al eficienţei tratamentului rămâne valoarea HbA1c, care trebuie să se menţină < 7%; peste această valoare apare riscul complicaţiilor cronice, care este cu atât mai mare cu cât procentul ei este mai crescut.

În cazul tratamentului intensificat cu insulină (pe care noi îl numim *tratament insulinic fiziologic*), ceea ce variază mai mult nu este doza zilnică totală, ci mai ales fracţionarea ei în mai multe prize, de mărime variabilă şi administrate în perioadele hiperglicemice ale zilei.

Tratamentul intensificat cu insulină este recomandat ori de câte ori pacientul îi *înţelege* mecanismul şi necesitatea, îl *acceptă* fizic şi emoţional şi dispune de resursele *financiare* reclamate de autocontrolul metabolic. Acest tip de tratament trebuie evitat sub vârsta de 10 ani şi la pacienţii peste 65 ani.

Dezavantajele tratamentului intensificat cu insulină constau în frecvenţa mai mare a hipoglicemiilor şi tendinţa de creştere în greutate. La acestea trebuie adăugate injecţiile suplimentare de insulină şi, mai ales, înţepăturile din deget pentru determinarea glicemiei, faţă de care mulţi copii prezintă o adevărată fobie.

Iniţierea oricărui tip de insulino-terapie se face pornind cu o doză situată în jur de 0,5 U/Kg corp. Rareori necesarul este mai mic, situaţie întâlnită mai ales în faza de remisie tranzitorie sau la copii sub un an. De cele mai multe ori necesarul insulinic se situează între 0,7-0,8 U/Kg corp. La această doză se ajunge prin tatonare. Farmacodinamica preparatului insulinic ales trebuie verificată la fiecare pacient în parte, întrucât aceasta depinde de numeroşi factori individuali: grosimea pielii, grosimea stratului adipos subcutanat, nivelul metabolismului bazal, gradul şi tipul de activitate fizică, tipul de reactivitate neuropsihică, integritatea sistemului de contrareglare etc. Aceşti factori explică de ce la doi pacienţi aparent asemănători, având greutate egală, necesarul din acelaşi tip de insulină poate fi diferit.

32.5. Indicaţiile insulinoterapiei (81, 246, 260, 265, 380; LP: 219)

- *Tipul 1 de DZ* care apare la vârstă tânără sau la vârstă adultă. Dacă în momentul diagnosticării bolii funcţia secretorie β-pancreatică este complet şi definitiv compromisă, tratamentul insulinic va fi introdus imediat şi va fi continuat tot restul vieţii;
- *Tipul 1 de DZ* diagnosticat înaintea epuizării complete a secreţiei β-pancreatice, la care tratamentul oral ar mai putea fi relativ eficient câteva luni sau poate 1-2 ani. Pacienţii sunt între 35-45 ani, nu prezintă exces ponderal, iar anticorpii antiinsulari sunt prezenţi în ser. Introducerea la timp a insulino-terapiei poate preveni epuizarea completă a capacităţii secretorii β-pancreatice;

Scanned with OKEN Scanner

- *Tipul 2 de DZ* tratat mulţi ani (de regulă peste 10) cu medicaţie orală dar care a devenit total sau aproape total ineficientă. Cetoacidoza nu apare, dar glicemiile sunt constant peste 200 mg/dl chair în cazul dozei maxime de indicaţie orală. În cele mai multe din aceste cazuri insulino-terapia este definitivă;
- *Tipul 2 de DZ* aflat în circumstanţe speciale: decompensare datorată unei infecţii intercurente, apariţia unei tuberculoze, nevoia efectuării unei intervenţii chirurgicale. alte situaţii stresante etc. În aceste cazuri, tratamentul insulinic este necesar câteva săptămâni sau luni, de regulă până la înlăturarea cauzei ce a indus dezechilibrul;
- *Tipul 2 de DZ* care prezintă contraindicaţii pentru medicaţie orală (afectare hepatică sau renală severă);
- *Sarcina* survenită la o tânără cu DZ de tip 2 sau diabetul apărut în cursul sarcinii (diabetul gestaţional) necesită insulinoterapie, uneori în doze mici, de regulă până la naştere. Conduita în această situaţie este redată pe larg în cap. 14.4, "*Diabetul şi sarcina*".

32.6. Educaţia pacienţilor insulino-dependenţi (15, 456, 484, 487, 488; LP: 27, 29, 40, 65, 91, 101, 105, 194, 219)

Educaţia diabeticilor insulino-dependenţi trebuie făcută într-o manieră *organizată* şi după o tematică bine *structurată*. Întrucât aceşti pacienţi sunt practic întotdeauna internaţi de la debutul bolii, ei vor urma cursul de educaţie de 5 zile efectuat de echipa: medic-asistentă-dieteticiană-psiholog. În cursul acestui program, pacientul va trebui să-şi însuşească o serie de cunoştiinţe (care sunt indicate în tabelul 32.3).

Tabelul 32.3 *Obiectivele programului de educaţie pentru pacienţii insulino-trataţi.*

- Cunoaşterea numelui şi tipurilor de insuline folosite (insulinele cu acţiune rapidă sunt clare, cele cu acţiune prelungită sunt opalescente, necesitând înainte de administrare omogenizarea lor prin agitare între palme)
- Cunoaşterea condiţiilor de păstrare a insulinelor
- Cunoaşterea tehnicii corecte de administrare a insulinei (locul injecţiei, adâncimea etc.) precum şi a tipurilor de seringi sau "stilouri insulinice"
- Înţelegerea variaţiilor de absorbţie a insulinei, precum şi a necesităţii schimbării locului injecţiei
- Efectul hiperglicemiant al consumului diferitelor alimente şi cel hipoglicemiant al efortului fizic (bicicleta ergometrică)
- Capacitatea de a recunoaşte şi trata o hipoglicemie (necesitatea de a avea asupra sa o fiolă de glucagon sau o sursă de glucide cu absorbţie rapidă)
- Capacitatea de a folosi şi a interpreta corect testele pentru glicemie şi glicozurie
- Cunoaşterea modului de ajustare a insulinei în condiţii speciale (efort fizic neprevăzut, răceală, intoleranţă digestivă etc.), în concediu sau în timpul unei călătorii
- Păstrarea unei cărţi de identificare şi avertizare, referitoare la tratamentul insulinic şi modul cum cei din jur trebuie să acţioneze în condiţii de urgenţă

Scanned with OKEN Scanner

Un loc aparte în programul de educaţie este ocupat de tehnicile de *autocontrol glicemic la domiciliu*. Acest autocontrol poate consta în determinarea zilnică (de regulă de mai multe ori pe zi) a glicozuriei sau a glicemiei. Prima metodă este simplă, ieftină şi destul de eficientă la o persoană bine instruită. Cea de a doua este mai precisă, dar costisitoare, uneori dureroasă şi, în consecinţă, greu acceptată de pacient.

Monitorizarea glicemiei este indispensabilă în următoarele situaţii: la pacienţii trataţi intensiv cu insulină (pentru evitarea hipoglicemiilor); la pacienţii cu neuropatie diabetică, caracterizată prin absenţa semnelor clinice de alertare simpato-adrenergică în caz de hipoglicemie; la pacienţii cu prag renal anormal de eliminare a glucozei (fie prea mare, fie prea mic).

În prezent există pe piaţă numeroase dispozitive electronice de determinare a glicemiei, folosind o picătura de sânge aplicată pe testul de culoare. Valoarea poate fi afişată direct pe micul ecran al aparatului, dar poate fi apreciată şi pe o scală de culoare care indică cu o bună aproximaţie valoarea glicemică prezentă. Glucometrele moderne au capacitatea de a memora până la 250 valori glicemice, valori care ulterior pot fi analizate împreună cu medicul, în timpul consultaţiilor periodice.

În fine, pacientul diabetic va fi instruit să poată interveni în orice situaţie specială, apelând la cunoştinţele pe care şi le-a însuşit în cursul programului de educaţie sau căpătate prin experienţa anterioară proprie.

În afara controlului periodic al glicemiei şi glicozuriei, pacientul va fi instruit să-şi efectueze la fiecare trei luni controale medicale mai amănunţite prin care să poată detecta primele semne ale complicaţiilor cronice. Cele mai importante sunt: determinarea anuală a microalbuminuriei, a angiografiei retiniene cu fluoresceină (sau cel puţin a examinării fundului de ochi) şi a variaţiei intervalului R-R în cursul manevrei Valsava. Inspecţia zilnică a picioarelor, recomandată tuturor diabeticilor, devine imperioasă la pacienţii vârstnici sau la diabeticii relativ tineri (sub 50 ani) dar cu o durată lungă de evoluţie a bolii.

Cea mai importantă *educaţie* este cea care are loc la debutul bolii. Totuşi, nu toţi pacienţii au aceeaşi capacitate de înţelegere a noţiunilor predate. Pe de altă parte, unii pacienţi au un dezvoltat simţ al autoîngrijirii, în timp ce altora acesta le lipseşte cu desăvârşire. Din păcate există şi cazuri în care pacientul nu-şi poate permite "luxul" unui program ordonat de viaţă sau costurile relativ mari ale dietei şi, mai ales, ale autocontrolului metabolic.

Un rol important îl are *re-educarea* periodică, din primele şase luni de boală, întrucât în această etapă bolnavul se confruntă cu situaţii neprevăzute iniţial. De această dată educaţia trebuie făcută *individual* şi

Scanned with OKEN Scanner

axată pe particularităţile de viaţă ale pacientului şi pe modul de reacţie al organismului la ajustările terapeutice.

În fine, o reîmprospătare periodică a cunoştinţelor privind programul de tratament este obligatorie, în special când acesta suferă modificări: schimbarea tipului de insulină, adăugarea medicaţiei orale ajutătoare, disponibilitatea unei noi tehnici de autocontrol, apariţia unor produse dietetice noi, lansarea iresponsabilă prin presă a unor "tehnici de vindecare a diabetului" etc.

Fără o permanentă legătură între echipa de educaţie şi pacient nu se poate concepe o îngrijire corespunzătoare a bolii. Elementul esenţial al succesului constă în *motivarea* pacientului pentru urmărirea atentă a programului de tratament şi a câştigarea încrederii pacientului în echipa de îngrijire.

În mod obişnuit, îngrijirea pacientului diabetic trebuie să fie *ambulatorie*. Un tratament instituit în spital poate fi total necorespunzător condiţiilor în care pacientul trăieşte în viaţa de zi cu zi.

Spitalul de o zi este o excelentă formulă de evaluare periodică a controlului metabolic al pacientului, cât şi de efectuare periodică a *screening*-ului complicaţiilor cronice specifice. Ziua petrecută în serviciul specializat acestei funcţii poate fi folosită cu mare eficienţă în reîmprospătarea noţiunilor de educaţie.

Spitalul de noapte oferă diabeticului oportunitatea efectuării unui profil glicemic complet (inclusiv la orele 3 şi 6 dimineaţa), necesar re-evaluării tratamentului insulinic şi a obiectivelor terapeutice.

Prin natura bolii, diabetul se pretează bine la o urmărire periodică printr-un sistem *informatizat*. Baza de date a pacientului poate fi uşor actualizată şi completată cu ultimele investigaţii, care pot fi privite apoi în dinamică. În curând va fi introdus în practică un sistem de cartelă magnetică cu care pacientul va veni la consultaţie şi pe care pot fi înregistrate datele rezultate din controalele periodice. În prezent, există programe informatizate de întocmire a dietei, de apreciere a dozei de insulină sau de monitorizare a unor complicaţii cronice. Există, de asemenea, programe de educaţie asistate de calculator, antrenante în special pentru copii, adolescenţi şi tineri cu diabet insulino-dependent (vezi cap. 40 "*Informatica diabetologică*").

32.7. Efectele secundare ale insulino-terapiei (16, 85, , 156, 224, 257, 387, 485, 486, 487, 488; LP: 68, 71, 73, 94, 102, 122, 125, 219)

Insulino-terapia poate fi urmată de unele efecte secundare, locale sau generale:

Scanned with OKEN Scanner

• *Alergia la insulină* este întâlnită foarte rar şi numai după folosirea preparatelor convenţionale. Insulinele MC sau umane au înlăturat acest efect secundar;

• *Lipodistrofia* la locul injecţiei se caracterizează prin remanierea ţesutului adipos s.c., proces care include topirea lui în anumite zone (eventual cu înlocuirea prin ţesut fibros), asociată uneori cu procese de hipertrofie de tip nodular. Utilizarea insulinelor moderne şi rotirea permanentă a sediului injecţiilor previne această complicaţie. Când ea a apărut, în zonele respective nu se vor mai face injecţii cu insulină, întrucât absorbţia ei de la acest nivel poate fi mult îngreunată;

• *Abcesele* la locul injecţiei apar numai atunci când nu s-au respectat condiţiile de asepsie generală şi locală, fiind favorizate de scăderea capacităţii de apărare antiinfecţioasă înregistrată numai la anumite cazuri;

• *"Edemul insulinic"* (mai frecvent la membrele inferioare, mai rar generalizat), se înregistrează uneori după instituirea insulino-terapiei. Mecanismul său nu are o explicaţie satisfăcătoare. Retenţia de sodiu şi apă se pare că se produce printr-un mecanism mediat de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, stimulat de insulino-terapie. Fenomenul este tranzitor, rareori necesitând un tratament episodic cu diuretice;

• *"Neuropatia dureroasă"* manifestată după introducerea insulino-terapiei este şi ea foarte rară şi se datoreşte scăderii rapide a glicemiei, cu repercursiuni mai mari în ţesutul nervos care este "insulino-independent". Şi în acest caz fenomenul este trecător;

• *"Înceţoşarea vederii"* poate să apară la câteva zile după începerea insulino-terapiei. Ea nu se datorează retinopatiei, ci unor tulburări de refracţie care însoţesc fluctuaţiile glicemice mari din aceasta perioadă. Tulburarea dispare spontan după 1-2 săptămâni;

• *"Rezistenţa la insulină"*, caracterizată printr-un necesar > 100 U/zi (după unii > 200 U/zi) este rară şi insuficient explicată. Nu întotdeauna anticorpii antiinsulinici se găsesc mult crescuţi, constituind explicaţia fenomenului.

• producţia *excesivă de anticorpi* (o legare insulinică > 10% este considerată ca semnificativă pentru prezenţa anticorpilor) se întâlneşte aproape constant la pacienţii aflaţi pe insuline convenţionale. În unele cazuri titrurile anticorpilor sunt foarte mari. O creştere discretă a anticorpilor la insulină se înregistrează şi după utilizarea insulinelor MC sau chiar a celor umane. Efectele negative presupuse ale acestor anticorpi nu au putut fi confirmate.

• *Hipoglicemia* este principalul efect secundar al insulino-terapiei. În timp ce hipoglicemiile *uşoare* sau *medii*, cu efecte clinice variate (tabelul 32.4) sunt acceptate ca preţ pentru un echilibru metabolic bun, hipoglicemiile

Scanned with OKEN Scanner

• *Alergia la insulină* este întâlnită foarte rar şi numai după folosirea preparatelor convenţionale. Insulinele MC sau umane au înlăturat acest efect secundar;

• *Lipodistrofia* la locul injecţiei se caracterizează prin remanierea ţesutului adipos s.c., proces care include topirea lui în anumite zone (eventual cu înlocuirea prin ţesut fibros), asociată uneori cu procese de hipertrofie de tip nodular. Utilizarea insulinelor moderne şi rotirea permanentă a sediului injecţiilor previne această complicaţie. Când ea a apărut, în zonele respective nu se vor mai face injecţii cu insulină, întrucât absorbţia ei de la acest nivel poate fi mult îngreunată;

• *Abcesele* la locul injecţiei apar numai atunci când nu s-au respectat condiţiile de asepsie generală şi locală, fiind favorizate de scăderea capacităţii de apărare antiinfecţioasă înregistrată numai la anumite cazuri;

• *"Edemul insulinic"* (mai frecvent la membrele inferioare, mai rar generalizat), se înregistrează uneori după instituirea insulino-terapiei. Mecanismul său nu are o explicaţie satisfăcătoare. Retenţia de sodiu şi apă se pare că se produce printr-un mecanism mediat de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, stimulat de insulino-terapie. Fenomenul este tranzitor, rareori necesitând un tratament episodic cu diuretice;

• *"Neuropatia dureroasă"* manifestată după introducerea insulino-terapiei este şi ea foarte rară şi se datoreşte scăderii rapide a glicemiei, cu repercursiuni mai mari în ţesutul nervos care este "insulino-independent". Şi în acest caz fenomenul este trecător;

• *"Înceţoşarea vederii"* poate să apară la câteva zile după începerea insulino-terapiei. Ea nu se datorează retinopatiei, ci unor tulburări de refracţie care însoţesc fluctuaţiile glicemice mari din aceasta perioadă. Tulburarea dispare spontan după 1-2 săptămâni;

• *"Rezistenţa la insulină"*, caracterizată printr-un necesar > 100 U/zi (după unii > 200 U/zi) este rară şi insuficient explicată. Nu întotdeauna anticorpii antiinsulinici se găsesc mult crescuţi, constituind explicaţia fenomenului.

• producţia *excesivă de anticorpi* (o legare insulinică > 10% este considerată ca semnificativă pentru prezenţa anticorpilor) se întâlneşte aproape constant la pacienţii aflaţi pe insuline convenţionale. În unele cazuri titrurile anticorpilor sunt foarte mari. O creştere discretă a anticorpilor la insulină se înregistrează şi după utilizarea insulinelor MC sau chiar a celor umane. Efectele negative presupuse ale acestor anticorpi nu au putut fi confirmate.

• *Hipoglicemia* este principalul efect secundar al insulino-terapiei. În timp ce hipoglicemiile *uşoare* sau *medii*, cu efecte clinice variate (tabelul 32.4) sunt acceptate ca preţ pentru un echilibru metabolic bun, hipoglicemiile

Scanned with OKEN Scanner

severe (comele hipoglicemice) *pot fi şi trebuie evitate*. Ele au fost deja menţionate în cap. 29.

Se apreciază că un diabetic nu este bine echilibrat dacă nu resimte o hipoglicemie uşoară sau medie odată la două zile sau chiar mai des. La debutul bolii semnele de hipoglicemie sunt puternice şi destul de caracteristice. Întrucât ele pot fi dramatice la un pacient neavertizat, în programul de educaţie se obişnuieşte a se induce în mod deliberat o hipoglicemie medie, stopată înainte de a trece în stadiul de hipoglicemie severă. Pacientul este instruit să le corecteze printr-un aport rapid de glucide (suc de fructe sau, mai bine, 3-4 bucăţi de zahăr) pe care trebuie sa le aibă tot timpul la îndemână. Fiola-seringă de glucagon trebuie de asemenea să fie disponibilă, atât pacientului cât şi anturajului, care trebuie instruit să o folosească la nevoie.

Tabelul 32.4 *Clasificarea simptomelor hipoglicemiei terapeutice*

Semne adrenergice	Semne neuroglicopenice
Stare de slăbiciune	Cefalee
Transpiraţii reci	Apatie
Tahicardie	Tulburări vizuale
Palpitaţii	Hipertonie
Tremurături	Scăderea capacităţii de concentrare
Nervozitate, iritabilitate	Confuzie
Furnicături în gură sau în degete	Amnezie
Senzaţie de foame imperioasă	Convulsii
Greţuri şi vărsături	Comă

O problemă mai dificilă o ridică diabeticii cu durată mare de evoluţie a bolii, care au fost trataţi anterior cu regimuri insulinice "convenţionale", compatibile cu glicemii relativ mari. Mulţi dintre ei prezintă semne de neuropatie, care se poate manifesta prin absenţa simptomelor de alertare adrenergică menţionate în tabelul 32.4. Încercarea de a obţine la aceşti pacienţi o "normoglicemie" prin tratament insulinic intensificat se poate solda cu repetate come hipoglicemice, impunând reconsiderarea întregului program terapeutic. Fenomenul de "neconştientizare" a hipoglicemiilor pare a fi reversibil atunci când trecerea de la valori glicemice crescute către valori glicemice mai mici este realizată treptat.

O problemă importantă este aceea a prevenirii *hipoglicemiilor nocturne*, care de multe ori survin către ora 3 noaptea. Detectarea lor trebuie făcută prin determinarea glicemiei la această oră şi prin avertizarea familiei, care trebuie să sesizeze modificarea tipului de respiraţie, a tonusului bolnavului şi mai ales a transpiraţiilor care survine în aceste situaţii. Ele pot

Scanned with OKEN Scanner

fi prevenite printr-o corelare mai bună între tipul şi doza de insulină şi aportul glucidic asigurat înainte de culcare.

32.8. Hiperglicemiile matinale (453, 484, 488; LP: 129, 219)

Există trei mecanisme de creştere a valorilor glicemice matinale, mecanisme care sunt legate de regimul insulino-terapic folosit:
(a) *Fenomenul zorilor ("down phenomenon")* se referă la creşterea glicemiei şi a necesarului insulinic spre dimineaţă (între orele 4 şi 8 a.m.). Acest fenomen a fost atribuit scăderii sensibilităţii periferice la acţiunea insulinei, datorită hipersecreţiei de cortizol şi/sau asocierii unei hipersecreţii de STH (a cărui eliberare maximă se înregistrează în cursul nopţii);
(b) *Fenomenul Somogyi* se manifestă şi el printr-o hiperglicemie matinală marcată, care în acest caz reprezintă consecinţa unei *hipoglicemii nocturne,* nesesizată de către pacient. Reacţia hiperglicemică se datoreşte hipersecreţiei hormonilor de contrareglare (în special a adrenalinei) şi glicogenolizei hepatice secundare;
(c) *Subinsulinizarea* sau folosirea la masa de seară a unei insuline rapide care nu acoperă decât 6-7 ore, se manifestă şi ea printr-o hiperglicemie matinală. În prezent se întâlneşte mai rar, întrucât doza de seară este reprezentată de o insulină medie, capabilă să acopere intervalul de 12 ore între orele 19 şi 7 dimineaţa.

Pentru a interpreta corect o glicemie matinală crescută, este nevoie de cunoşterea glicemiei de la ora 3 noaptea, precum şi de valoarea glicozuriei din cursul nopţii. Dacă glicemia de noapte este mare iar glicozuria este importantă, aceasta semnifică o subinsulinizare nocturnă. O glicemie mare dimineaţa, cu glicemie mică la ora 3 şi glicozurie absentă indică efect Somogyi. "Fenomenul down" rămâne în discuţie prin excluderea celorlalte două cauze.

În cazul efectului Somogy, doza de seară va fi scăzută. Fenomenul zorilor sau subinsulinizarea pot fi înlăturate printr-un supliment insulinic înainte de culcare.

32.9. Răspunsul psiho-afectiv la insulinoterapie (168, 380, 485, 487; LP: 95, 99, 100, 101, 105, 106, 109, 121, 133, 126, 127, 219)

Acceptarea unei boli deocamdată nevindecabile, care necesită tratament injectabil zilnic şi modifică stilul de trai pentru tot restul vieţii, este extrem de dificilă, mai ales când debutul afecţiunii are loc la vârste tinere. Atât pacientul cât şi familia resimt un şoc puternic atunci când un copil sau un tânăr este diagnosticat ca având diabet insulino-dependent.

Scanned with OKEN Scanner

Ideea unui tratament care trebuie respectat riguros, spectrul complicaţiilor cronice precum şi teama faţă de posibilele come hipoglicemice sau hiperglicemice, induc un răspuns *psiho-emoţional* variabil de la individ la individ. La unii pacienţi predomină sentimentul de revoltă şi de neacceptare a bolii, a cărei îngrijire de multe ori o neglijează. La polul opus se găsesc pacienţii care devin preocupaţi până la obsesie de boală, trăind permanent sentimentul unor pericole neprevăzute pe care nu le-ar putea depăşi. Plasarea pacientului pe o cale de mijloc între aceste extreme nu este deloc uşoară. Rolul echipei de îngrijire şi în primul rând a medicului, este extrem de important. Pacientul trebuie să fie învăţat cum să trăiască *"cu diabet"* şi nu să trăiască *"pentru diabet"*. Întrucât în prezent, datorită autocontrolului şi tratamentului intensificat cu insulină, atât complicaţiile acute cât şi cele cronice pot fi evitate, singura variantă logică este cea optimistă, care să sublinieze posibilitatea desfăşurării unei vieţi cvasi-normale şi de durată egală cu cea a persoanelor nediabetice.

32.10. Probleme speciale ale utilizării insulinei

Insulina poate fi utilizată şi în alte scopuri decât cel terapeutic.

Administrarea sa i.v. în doză de 0,1 sau 0,25U/kg corp şi urmărirea variaţiilor glicemice are semnificaţie diagnostică pentru determinarea sensibilităţii la insulină.

În cazuri rare, insulina poate fi utilizată la pacienţii astenici sau denutriţi, cu apetit diminuat, atât pentru stimularea poftei de mâncare cât şi pentru promovarea anabolismului proteic.

În ultimii ani, Asociaţia Americană de Diabet, a luat neînţeleapta decizie, de a folosi insulina în doze mici, la pacienţii care, pe baza analizei imuno-genetice sunt cei mai predispuşi pentru a face boala. Această iniţiativă a fost luată în ideea posibilei preveniri a diabetului zaharat, care din punctul nostru de vedere nu are nici o logică. Utilizarea unei "insuline orale" pentru inducerea unei tolerizări imune, are dacă nu o logică solidă, cel puţin pare a fi lipsită de inconveniente majore.

În ultimii ani, prin inginerie genetică a fost obţinută o insulină modificată structural denumită *Lispro* care s-a bucurat de o publicitate disproporţionată faţă de minorele avantaje pe care le are şi care, considerăm, nu compensează total dezavantajul administrărilor repetate ale acestei insuline cu acţiune ultrarapidă. Suntem gata să ne modificăm acest punct de vedere, dacă studiile ce urmează entuziasmului iniţial, vor ajunge la concluzia utilităţii sale.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 33

TRATAMENTUL ORAL

33.1. Preparatele sulfonilureice (43, 81, 341, 348, 349, 359, 369, 403, 456, 487; LP: 219)

Sulfonilureicele, descoperite întâmplător şi introduse în practică în 1950, reprezintă cea mai importantă clasă de antidiabetice administrate pe cale orală. (Tabelul 33.1).

Tabelul 33.1 *Sulfonilureice din generaţiile I şi II folosite în practica medicală.*

Agentul sulfonilureic	Unele preparate	T 1/2* limite şi medie (ore)	Durata de acţiune (ore)	Doza zilnică uzuală (mg)	Eliminare urinară (%)**
Tolbutamida (I)	Tolbutamid, Orinaze	4-25 (7)	6-10	500-3000	100
Clorpropamida (I)	Diabinese	25-60 (35)	24-72	100-500	90-95
Acetohexamida (I)	Dymelor	1-2 (1,5)	8-12	100-1500	75
Tolazamida (I)	Tolinase	(7)	12-18	100-1000	95
Glibenclamida (II)	Glibenclamid, Daonil Manirom, Euglucon	(5)	12-16	2,5-15	50
Glipizida (II)	Minidiab	(6)	12-14	2,5-40	70
Gliclazida (II)	Diamicron, Predian	6-15 (10)	6-12	80-240	60-70
Glibornurida (II)	Gluborid, Glutril	(8)	8-12	12,5-100	65
Gliquidona (II)	Glurenorm	1,5-2	5-7	15-120	5 ***
Glisoxepida (II)	Prodiaban	(1,7)	8-24	2-16	80
Glimepiride (II)	Amaryl	(7)	10-12	3-6	80

* - T1/2 = timpul de înjumătăţire; ** - Metabolizarea sulfonilureicelor are loc în ficat, rezultând produşi inactivi eliminaţi urinar. Fac excepţie Acetohexamida, Tolazamida şi Glibornurida a căror metaboliţi sunt şi ei hipoglicemianţi; *** - 95% se elimină pe cale biliară.

Scanned with OKEN Scanner

Structura principalilor compuşi din acesată grupă este redată în fig. 33.1

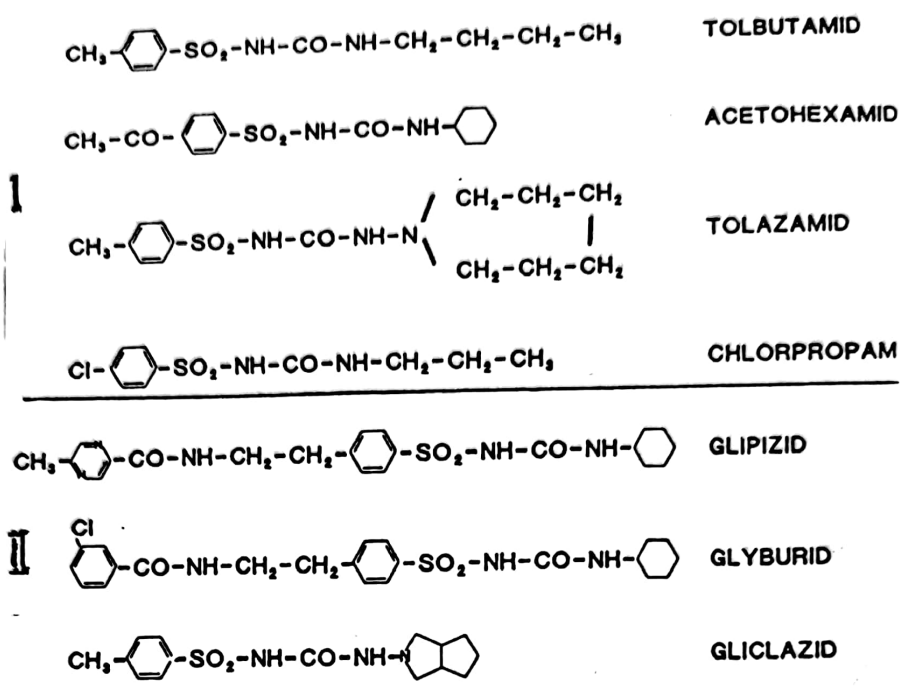


Fig. 33.1. *Structura chimică a principalelor sulfonilureicelor din prima şi a doua generaţie*

Efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor *poate fi amplificat* de unele substanţe medicamentoase (salicilaţi, fenilbutazonă, sulfonamide, cloramfenicol, antivitamine K, allopurinol, betablocante, clofibrat, probenecid, antidepresive tricliclice), sau *poate fi diminuat* de altele (barbiturice, corticosteroizi, diuretice, estrogeni, rifampicină, hormoni tiroidieni, etc.).

Mecanismul de acţiune al preparatelor sulfonilureice este complex. Compuşii din această clasă se leagă de receptorii specifici ai celulelor β-pancreatice, influenţând canalele de K^+ dependente de ATP. Închiderea acestor canale produce un influx de ioni de Ca^{+2} concomitent cu depolarizarea membranei celulare şi stimularea secreţiei de insulină. Sulfonilureicele *stimulează secreţia de insulină,* crescând în acelaşi timp sensibilitatea celulei β la hiperglicemie.

În mod secundar, ele pot creşte *sensibilitatea celulelor periferice* (în special a celor musculare) la acţiunea insulinei, probabil ca urmare a scăderii hiperglicemiei şi a diminării efectelor "toxice" ale acesteia. Acest efect este mediat de acţiunea sulfonilureicelor asupra transportorilor de

Scanned with OKEN Scanner

glucoză din mușchi și adipocite (GLUT 4). Sulfonilureicele produc o translocare a tranportorilor din microzomi către membrana celulară, facilitând in acest fel transportul glucozei și în consecință, utilizarea ei.

În ultimii ani, studiul mecanismului de acțiune al sulfonilureicelor a pus în evidență un larg evantai de efecte înregistrate la nivelul mai multor organe: *în ficat* - crește glicoliza, scade gluconeogeneza, crește lipogeneza, și inhibă oxidarea acizilor grași; *în mușchiul scheletic* - crește transportul glucozei precum și concentrația de fructoză 2-6 difosfat; în fine, *în țesutul adipos* - inhibă lipoliza, stimulează glicogen sintetaza și potențează transportul de glucoză prin translocarea GLUT4.

Efectele secundare ale sulfonilureicelor includ: *hipoglicemia*, care apare mai frecvent după Clorpropamid (datorită timpului său îndelungat de acțiune, depășind 24 h) și Glibenclamid (probabil datorită efectului hipoglicemiant și al produșilor săi de degradare). *Câștigul excesiv în greutate* este înregistrat atunci când dieta aduce un aport caloric mai mare decât consumul. Efecte secundare *rare* sunt: erupții cutanate, intoleranță gastro-duodenală și reacții hematologice.

Hiperemia facială după consumul de alcool, la un pacient tratat cu Clorpropamid, se întâlnește în circa 20% din cazuri, semnificând prezența unei predispoziții genetice particulare și, posibil, a unei forme speciale de diabet.

Sulfonilureicele din a doua generație (Glibenclamid, Gliclazid și Glipizid) au o eficiență ceva mai mare decât sulfonilureicele din prima generație (Tolbutamid, Clorpropamid). Diferența dintre ele constă nu atât în efectul însuși, cât mai ales în doza mai mică necesară obținerii acestui efect.

Sulfonilureicele sunt *metabolizate* în ficat dar sunt excretate, de regulă, pe cale renală. Efectul lor hipoglicemiant poate fi crescut în afectările hepatice sau renale. În circulație ele sunt legate de proteine, fiind utilizate progresiv. Aspirina și unii compuși sulfamidici pot afecta această legare, crescând efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor.

Sulfonilureicele se administrează cu 15-30 min înaintea meselor. În caz de toleranță digestivă scăzută, vor fi administrate în timpul meselor. Clorpropamida trebuie administrată în doză unică, dimineața, înainte de micul dejun. Celelalte sulfonilureice trebuie administrate înaintea meselor, în două sau trei prize. O doză unică mare de sulfonilureice din a doua generație este considerată ca o modalitate eficientă, dar nu unanim acceptată.Trebuie menționat că sulfonilureicele (ca și biguanidele de altfel),

Scanned with OKEN Scanner

reduc valorile glicemice mari, dar rareori le normalizează. Se apreciază ca numai 15-20% dintre diabeticii insulinoindependenţi sunt bine echilibraţi. Mai mult, pe măsura trecerii timpului, controlul metabolic se deteriorează constant, ajungându-se în final la o totală lipsă de răspuns faţă de sulfonilureice, moment în care introducerea insulinoterapiei devine practic obligatorie. S-a constatat că această ultimă soluţie constituie o alternativă viabilă în cca 30% din cazurile de DZ de tip 2. La diabeticii obezi însă, insulinoterapia trebuie să reprezinte o soluţie cu totul excepţională.

După introducerea sulfonilureicelor la un pacient dezechilibrat, odată cu scăderea glicemiei, funcţia β-celulară se poate ameliora substanţial. Glicemiile scad şi uneori chiar se normalizează (această situaţie este considerată un tip de "remisie tranzitorie"), în această situaţie aparând chiar pericolul hipoglicemiilor. În această situaţie dozele trebuie scăzute.

Eficienţa tratamentului cu sulfonilureice scade progresiv cu durata folosirii lor (Fig. 33.2). După 10 sau 15 ani deseori se înregistrează "eşecul secundar" al tratamentului oral, fiind necesară introducerea insulinoterapiei. Înaintea introducerii acesteia, sulfonilureicele se pot asocia cu biguanidele, acarboza sau fitodiabul, mecanismele lor de acţiune fiind diferite. Dintre cauzele obişnuite de pierdere a efectului hipoglicemiant al sulfonilureicelor menţionăm: creşterea necontrolată a aportului alimentar şi a câştigului în greutate, slaba complianţă a pacientului la tratament, lipsa activităţii fizice, prezenţa bolilor intercurente sau a stresului. Alţi factori legaţi de tratamentul însuşi includ: - o doză prea mică sau prea mare de sulfonilureic; - scăderea absorbţiei medicamentului datorită hiperglicemiei; - tratamentul concomitent cu medicamente cu

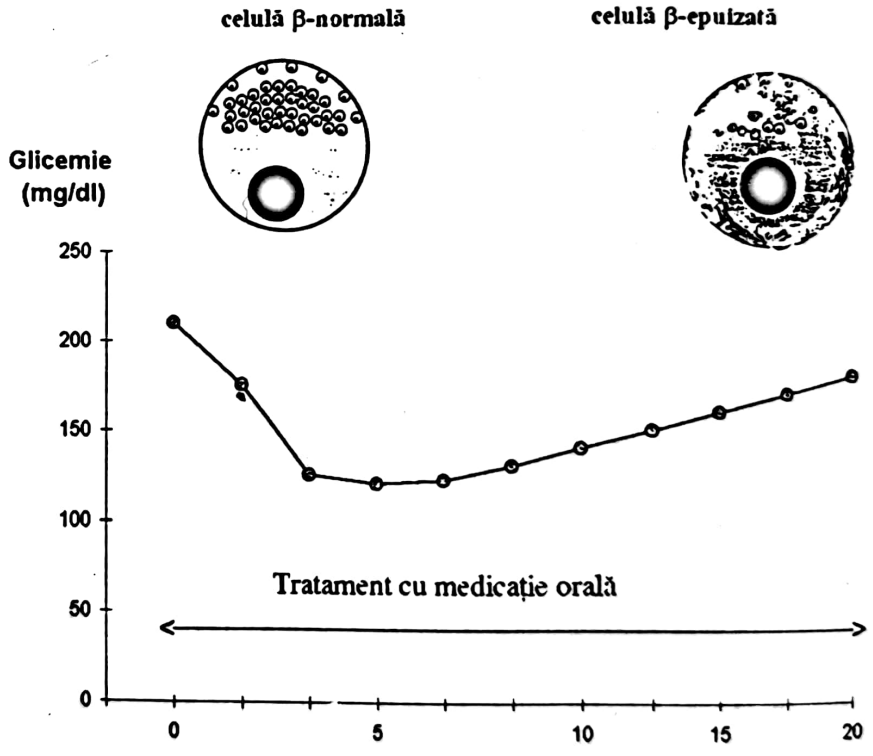


Fig.33.2. *Scăderea efectului sulfonilureicelor corespunde unei epuizări β-celulare*

Scanned with OKEN Scanner

absorbţia, transportul, metabolizarea şi eliminarea sulfonilureicelor (aspirina, alcoolul, anticoagulantele, corticosteroizi, etc.).

Dintre *contraindicaţiile tratamentului cu sulfonilureice* menionăm: - deficitul absolut de insulină (cetoacidoza diabetică, de exemplu); - sarcina; - infecţiile severe; - traumatismele sau intervenţiile chirurgicale; - intoleranţa sau hipersensibilitatea la sulfonilureice; - predispoziţia la hipoglicemii severe.

33.2. **Biguanidele** (138, 147, 283, 334, 456, 487; LP: 19, 20, 219)

Biguanidele au fost introduse în practica medicală în anul 1957. Structura principalilor compuşi din această grupă este redată în fig.33.3. Dintre aceste substanţe cele mai folosite sunt Metforminul (Meguanul) şi Buforminul. Fenforminul (Fenetilbiguanida) a fost scos din uz datorită riscului crescut de inducere a acidozei lactice.

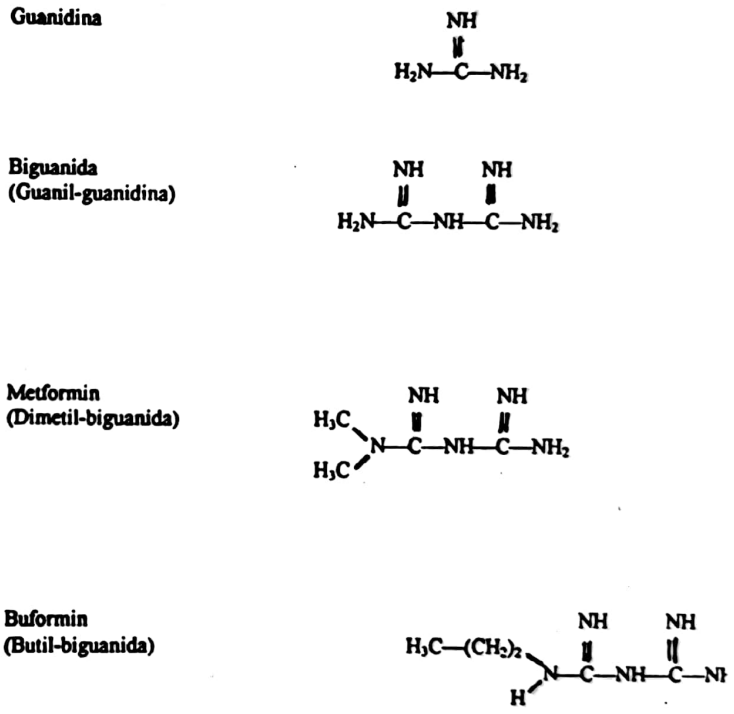


Fig. 33.3. *Structura principalelor biguanide.*

Mecanismul de acţiune al biguanidelor este legat nu de stimularea secreţiei de insulină, ci de creşterea acţiunii periferice a acesteia la nivelul receptorilor (şi posibil post-receptor), în special la nivelul ţesutului muscular. Creşterea utilizării glucozei de către celulele intestinale se face pe calea metabolismului anaerob. În plus, absorbţia intestinală a glucozei este scăzută. Producţia excesivă de lactat este preluată de către ficat, servind ca substrat pentru neoglucogeneză. În ansamblu însă, biguanidele scad producţia hepatică de glucoză ca urmare a potenţării acţiunii insulinei. În ultima vreme s-a pus în evidenţă şi o creştere a transportorilor de glucoză (GLUT4) în ţesuturile sensibile la insulină.

Scanned with OKEN Scanner

Biguanidele au un efect de scădere a trigliceridelor plasmatice şi a colesterolului din LDL, şi de creştere a colesterolului din HDL. Metforminul are şi un efect anorexigen, fiind indicat în primul rând la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 cu obezitate.

Scăderea glicemiei obţinută prin biguanide este mai mică decât cea înregistrată după sulfonilureice, fiind apreciată la circa 50 mg/dl. Un avantaj important însă, este acela că ele nu induc niciodată hipoglicemie, fiind considerate medicamente *antihiperglicemice.*

Efectele secundare ale biguanidelor includ: tulburări digestive, anorexie, greaţă şi în special, diaree. Uneori acestea sunt tranzitorii sau dispar după scăderea dozei. Alteori ele persistă, necesitând întreruperea tratamentului (circa 15% din cazuri). *Acidoza lactică* a fost raportată uneori, la pacienţii prezentând un grad de insuficienţă renală cronică sau o afectare hepatică. Din aceasta cauză, administrarea biguanidelor în aceste condiţii este contraindicată. Datele noastre indică o creştere semnificativă a acidului lactic la pacienţii aflaţi pe tratament cu biguanide, fără ca valorile să depăsească 2 mmol/l. În absenţa afectării hepatice sau renale, apariţia acidozei lactice la pacienţii aflaţi sub tratament cu biguanide nu a fost întâlnită de către noi niciodată.

Meguanul (500 mg/tb) sau Buforminul (50 mg/tb) se administrează imediat înaintea mesei, doza fiind împărţită în 2-3 prize zilnice. Doza de Meguan poate varia între o tabletă (500 mg) şi 6 tablete (3.000 mg). Cea de Buformin poate creşte la 200 mg/zi. Buforminul retard are 100 mg/tb, doza zilnică fiind de maxim 3 tablete. Absorbţia semnificativă a biguanidelor apare la circa 2 ore de la ingerare. Spre deosebire de sulfonilureice, ele nu se leagă de proteine. Nu sunt metabolizate în organism, iar eliminarea se face pe cale renală.

Biguanidele pot fi folosite ca monoterapie sau în asociere cu sulfonilureicele sau cu insulina.

33.3. Acarboza (75, 193; LP: 219)

Acarboza este un inhibitor al *α-glucozidazei*, enzimă ce participă în procesul de digestie intestinală a glucidelor. Ea este un pseudo-oligozaharid produs de către unele *actinomicete* şi pe scară largă prin biotehnologie. Ea inhibă prin competiţie enzimele din clasa *α-glucozidazei,* prezente în vilozităţile intestinale şi care mediază digestia polizaharidelor până la formarea de monozaharide absorbabile. Administrarea ei în doze de 150-600 mg/zi întârzie digestia şi absorbţia glucidelor, prevenind creşterile glicemice excesive post-prandiale. Curba glicemiei scade cu circa 20-30 mg/zi. Eficienţa ei este mai mare la pacienţii aflaţi pe diete bogate în glucide complexe (50-55% din raţia calorică).

Scanned with OKEN Scanner

Acarboza nu stimulează secreţia de insulină (ca sulfonilureicele) şi nu influenţează utilizarea periferică a glucozei (ca biguanidele). Ea poate fi folosită numai în asociere cu dieta, cu Fitodiabul sau cu tratamentul oral clasic. Poate fi utilă şi la pacienţii insulino-trataţi. Costul său destul de mare îi limitează însă mult utilizarea.

Dintre efectele secundare menţionăm: balonarea abdominală şi diareea, care pot retroceda la scăderea dozei (50-100 mg/zi). În această situaţie, însă, eficienţa lor este scăzută. În plus, dozele mari pot induce un sindrom de malabsorbţie.

33.4. Fitodiabul (485, 487; LP: 146, 219)

În ultimii ani există un interes crescut pentru utilizarea terapeutică a unor plante medicinale (folosite de secole în diferite ţări) în tratamentul diabetului zaharat. Eficienţa acestora a fost demonstrată de numeroase studii controlate.

Produsul Fitodiab reprezintă o pulbere micronizată, tabletată din următoarele plante indigene: afin, dud alb, păstăi uscate de fasole, mesteacăn. Principiile active sunt numai parţial cunoscute. Dintre acestea, antocianii şi unele guanidine fac parte funcţional din clasa biguanidelor, cu a căror acţiune se aseamănă cel mai mult întrucât nu stimulează secreţia de insulină ci cresc eficienţa utilizării periferice a insulinei şi au un marcat efect hipolipemiant.

Fitodiabul se prezintă sub forma de tablete de 0,45 g, putând fi administrat până la o doză totală de 3 g/zi. Produsul este foarte bine tolerat, neînregistrându-se fenomene secundare. Este indicat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, cu şi fără obezitate.

Efectul cel mai bun este înregistrat la pacienţii nou descoperiţi, în asociere cu dieta. Scăderea glicemică medie este de 60-70 mg/dl. În unele cazuri poate menţine o "normoglicemie" timp de mai mulţi ani.

Datorită bogăţiei sale în substanţe antioxidante, produsul are şi un efect benefic de prevenire a complicaţiilor cronice ale diabetului.

33.5. Algoritmul tratamentului DZ tip 2 (146, 265, 405, 487; LP: 51, 219)

După cum se observă în fig.33.4, în ambele forme de DZ tip 2 - cu obezitate (2/3 din cazuri) sau fără obezitate (1/3 din cazuri) - tratamentul se începe prin triada: dietă, efort fizic şi Fitodiab. Importanţa fiecărei componente va fi explicată pacienţilor în cadrul programului specific de educaţie. Din totalul diabeticilor nou diagnosticaţi, această primă asociere (cel puţin în primi 2 ani) asigură un echilibru metabolic bun în jumătate din cazuri. La pacienţii la care controlul metabolic cu această formulă de

Scanned with OKEN Scanner

tratament iniţial este insuficient, se va adăuga tratamentului iniţial fie un compus biguanidic (în prezenţa excesului ponderal), fie un compus sulfonilureic (la pacienţii fără exces ponderal). Chiar dacă în primii 2-5 ani controlul metabolic poate fi menţinut prin utilizarea unor preparate dintr-o singură clasă medicamentoasă, răspunsul terapeutic scade ulterior, impunând asocierea preparatelor. Prin această asociere (sulfonilureice-biguanide) perioada unui control metabolic acceptabil se mai prelungeşte 2-3 ani.

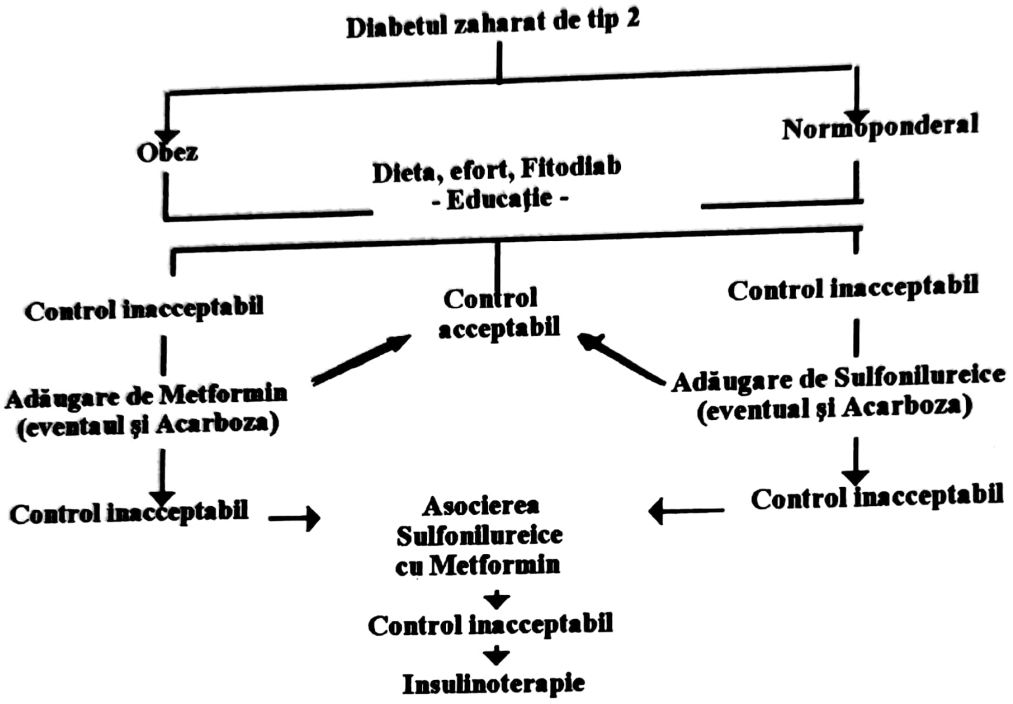


Fig. 33.4. *Algoritmul tratamentului pacienţilor cu DZ de tip 2*

În general, după 10 ani de tratament oral puţini sunt pacienţii care mai răspund în mod corespunzător la tratamentul oral. Într-un studiu efectuat de noi pe 2000 de diabetici insulino-independenţi cu o vechime > de 10 ani, 77% s-au dovedit a fi într-un dezechilibru metabolic marcat, necesitând tratament substitutiv cu insulină. Întrucât cei mai mulţi dintre aceşti pacienţi au o vârstă > de 60 ani, introducerea insulinoterapiei întâmpină o mare rezistenţă din partea bolnavului, rezistenţă care de cele mai multe ori depăşeşte capacitatea de convingere a medicului. Acesta este motivul pentru care numai o mică parte dintre aceşti pacienţi sunt transferaţi pe tratament insulinic, de regulă datorită unei decompensări metabolice acute. Am putut calcula că întârzierea introducerii insulinoterapiei scurtează supravieţuirea pacienţilor cu DZ de tip 2 cu circa 4 ani.

Înainte de a recurge la tratamentul insulinic, mai pot fi încercate următoarele două antidiabetice orale noi, care nu fac parte din clasele menţionate mai sus:

Linogliridul (300-600 mg/zi), stimulator al secreţiei de insulină şi **Midaglizolul** (150-250 mg/zi), blocant $\alpha 2$-adrenergic şi el stimulator al secreţiei de insulină.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **34**

EFORTUL FIZIC TERAPEUTIC

34.1. Introducere (477, 484, 485; LP: 60, 63, 219)

În ultimii ani, numeroase studii au confirmat influenţa pozitivă a efortului fizic asupra stării de sănătate şi a longevităţii. Efectele favorabile ţin atât de factori fiziologici (de exemplu creşterea capacităţii maxime de consum de O_2), cât şi de factori psihici. Alergarea, înotul, gimnastica etc., toate au efecte favorabile similare.

Efectele biochimice pozitive interesează toate metabolismele intermediare, precum şi factorii hormonali de control (tabelul 34.1).

Tabelul 34.1 *Efectele terapeutice ale efortului fizic controlat*

- Creşte utilizarea periferică a glucozei prin stimularea transportorilor specifici sau prin creşterea afinităţii receptorilor pentru insulină, având drept consecinţă stabilizarea valorilor glicemice
- Scade necesarul insulinic
- Creşte colesterolul din HDL şi îl scade pe cel din LDL
- Scade trigliceridele din VLDL şi LDL
- Creşte capacitatea maximă de consum O_2 (VO2max) prin creşterea numărului mitocondriilor în muşchi
- Creşte debitul cardiac şi scade ritmul cardiac
- Ameliorează funcţia respiratorie
- Creşte masa "slabă" şi o scade pe cea "grasă"
- La copii stimulează creşterea şi dezvoltarea corespunzătoare
- Reduce stările de anxietate şi creşte confortul psihic

Deşi efortul este menţionat ca un element terapeutic esenţial în ambele forme de diabet zaharat, aderenţa pacienţilor la un program de activitate fizică organizat după modelul dietei sau a tratamentului antidiabetic este rareori menţionată în carnetele de urmărire ale pacienţilor. Într-o anchetă efectuată de noi, numai 2% din pacienţi aveau menţionate perioadele de efort. Procentul a crescut la 37% atunci când medicul a cerut notarea sistematică a efortului în carnetele de urmărire.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultă că deşi efortul fizic este una dintre cele mai la îndemână metode terapeutice, lipsite de costuri suplimentare, ea este totuşi cea mai puţin utilizată. Cauza acestei situaţii rezultă din psihologia generală că tratamentul trebuie să aibă un cost. Cheia înlăturării acestui handicap trebuie descoperită de psihologi prin găsirea unei motivaţii convingătoare pentru pacienţi.

34.2. Bazele fiziologice (36, 37, 143, 171, 325, 406, 440,485; LP: 60, 63, 219)

În repaus, sursa energetică pentru muşchi este reprezentată de AGL, care acoperă 85-90% din necesarul bazal. În efortul *acut* (în primele 10 minute de activitate fizică) principala sursă de energie este glucoza eliberată din ficat şi, pe măsura declanşării lipolizei de către catecolamine, de AGL (fig. 34.1). În efortul fizic *prelungit*, 75% din necesarul energetic este asigurat prin glicogenoliza hepatică, iar 25% din neoglucogeneza hepatică. Ulterior (după 30 minute) rolul acizilor graşi ca sursă energetică devine din nou preponderent.

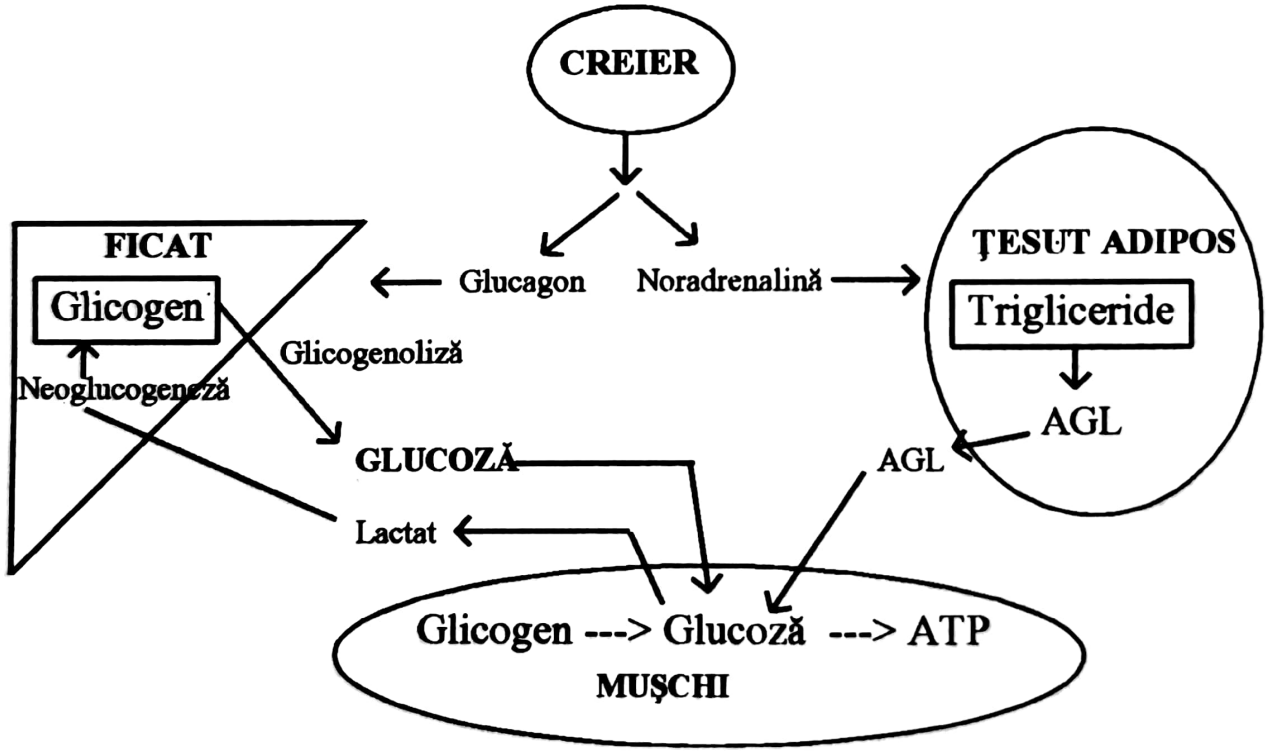


Fig.34.1. *Metabolismul energetic în cursul efortului*

În timpul efortului, insulinemia plasmatică scade ca urmare a efectului inhibitor excercitat de catecolamine. În schimb cresc hormonii de contrareglare: glucagon, catecolamine, cortizol şi STH.

Menţinerea în limite normale a glicemiei în perioada de efort este asigurată prin mobilizarea rezervelor de glicogen şi AGL precum şi prin

Scanned with OKEN Scanner

gluconeogeneza hepatică, procese aflate în strânsă interrelaţie. Aceasta explică de ce la persoane normale, hipoglicemiile semnificative nu se înregistrează nici chiar după un efort fizic prelungit.

În ansamblu, se poate afirma că efectul efortului fizic la pacienţii diabetici poate fi dublu: (a) de *scădere a glicemiei* (ca urmare a consumului crescut în ţesutul muscular); (b) de *scădere în greutate* (ca urmare a arderii acizilor graşi, proveniţi din ţesutul adipos).

Evident, rolul efortului fizic este diferit în cele 2 forme de diabet, obiectivele acestuia fiind diferite.

34.3. Efortul fizic în DZ de tip 1 (239, 406, 479; LP: 60, 63, 219)

Această formă de boală nu se însoţeşte de exces ponderal, astfel încât efortul fizic are următorele **obiective**: 1) - scăderea valorilor glicemice prin *creşterea consumului de glucoză* în ţesuturile periferice, în special în perioadele hiperglicemice, înregistrate de regulă postprandial; 2) - creşterea *metabolismului oxidativ al glucozei* în ţesutul muscular; 3) - ameliorarea *capacităţii de efort* prin creşterea performanţelor musculare; 4)- ameliorarea *tonusului sistemului nervos şi a stabilităţii neuropsihice.*

Îndeplinirea acestor obiective, însă, depinde în mod esenţial de o *insulinizare* corespunzătoare. Efectuarea efortului fizic într-o perioadă de activitate insulinică mare, se însoţeşte constant de o *scădere glicemică* marcată. Ea se obţine prin 2 mecanisme:

- Creşterea *absorbţiei* insulinei din ţesutul s.c. (prin activare hemodinamică)
- Creşterea *sensibilităţii* ţesuturilor periferice (în special, a celulei musculare) la acţiunea insulinei. Acest din urmă efect este mediat de modificări funcţionale la nivelul receptorilor insulinici şi a transportorilor intracelulari de glucoză.

Datele noastre (Fig.34.2) demonstrează că un efort fizic de 10 minute (75 watti pe bicicleta ergometrică) induce în 60 min. o scădere glicemică > 100 mg/dl. Evident, dacă glicemia de pornire a fost mică (<120 mg/dl) riscul *hipoglicemiei* este iminent.

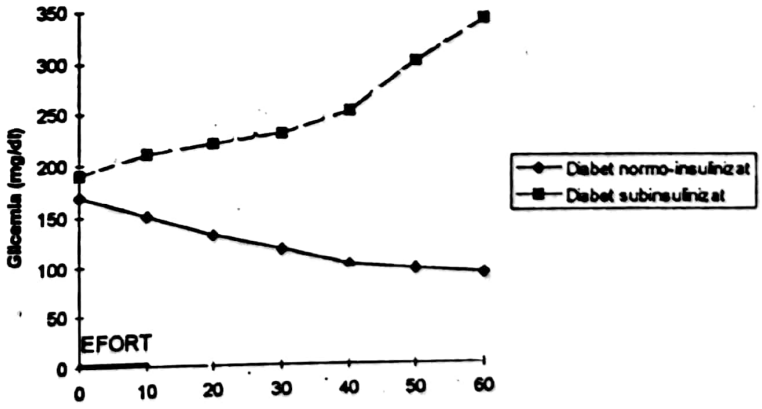


Fig. 34.2. *Efectul efortului asupra diabeticului bine echilibrat este de tip hipoglicemial, în timp ce la cel dezechilibrat este de tip hiperglicemiat.*

La diabeticii insulinotrataţi şi bine echilibraţi, efectul hipogliemiant este mai marcat dacă

Scanned with OKEN Scanner

efortul este efectuat în perioada de maximă activitate insulinică. Efectul este ceva mai mare dacă insulina se injectează în membrul mobilizat în cursul efortului (fig.34.3)

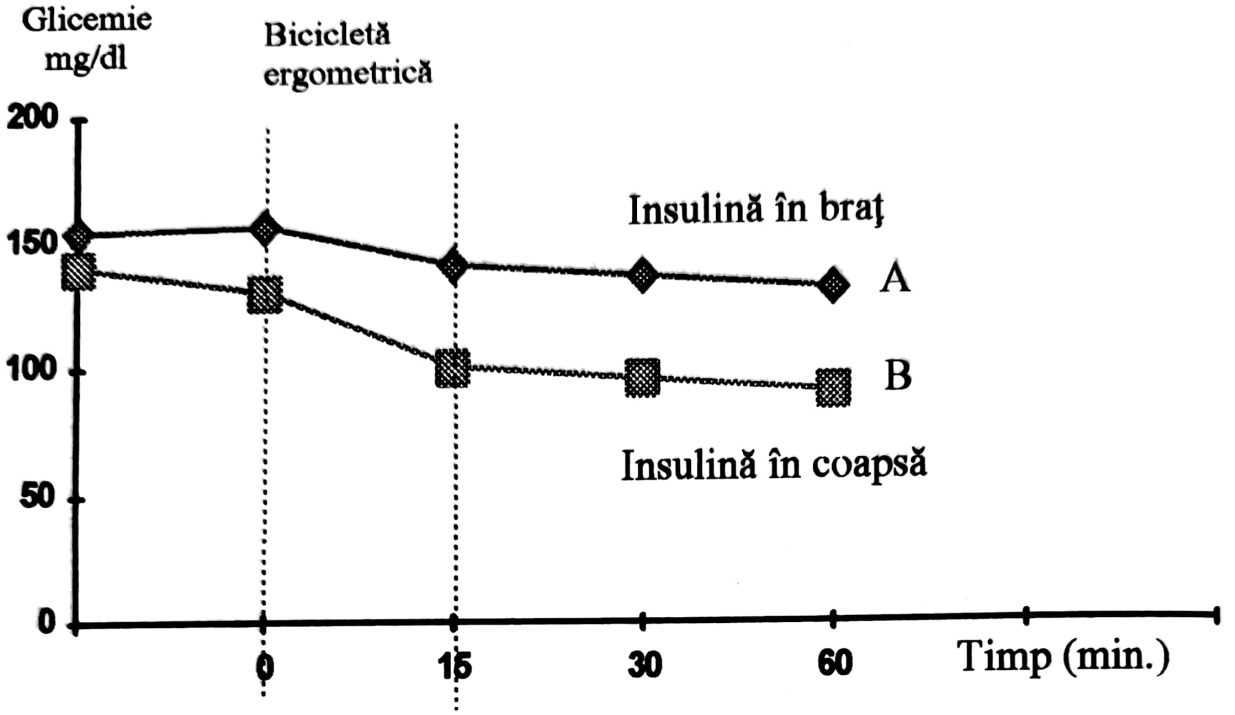


Fig. 34.3. *Efectul efortului fizic (bicicletă ergometrică) asupra glicemiei la acelaşi pacient când insulina a fost injectată în braţ (A) sau în coapsă (B)*

Prevenirea hipoglicemiei poate fi făcută în două moduri: fie prin scăderea cu 10-15% a dozei de insulină la priza anterioară efortului, fie prin creşterea aportului de glucide înainte de începerea efortului, iar când acesta durează mai mult prin asigurarea periodică (la fiecare 15-20 min.) a unui aport glucidic suplimentar. Este important ca înaintea începerii efortului, pacientul să-şi determine glicemia şi să acţioneze în acord cu valoarea găsită.

Activitatea hipoglicemiantă a efortului este legată nu numai de absorbţia mai mare a insulinei (datorită activării generale a circulaţiei, inclusiv în ţesutul subcutanat) dar şi de creşterea utilizării periferice a glucozei prin unul din mecanismele indicate în tabelul 34.1. La o insulinemie egală, utilizarea periferică a glucozei poate fi crescută în efort cu 25-30% faţă de repaus. Activarea transportorilor de glucoză în ţesutul muscular (GLUT4) şi creşterea sensibilităţii receptorilor insulinici sunt mecanismele cel mai des invocate.

Din datele noastre (fig. 34.2) mai rezultă un al doilea aspect: la pacienţii *subinsulinizaţi*, care se află în dezechilibru metabolic important (glicemie > 250 mg/dl, eventual prezenţa corpilor cetonici), efortul fizic are un efect contrar, de accentuare a hiperglicemiei şi chiar de inducere a unei

Scanned with OKEN Scanner

cetoacidoze. Cauza este evidentă: prevalenţa efectului hiperglicemiant şi cetogenetic al hormonilor de stres, care devine pregnant la un pacient cu un aport insulinic suboptimal. Acesta este motivul pentru care, la un diabetic insulino-dependent *dezechilibrat*, efortul fizic este temporar *contraindicat*.

În general, echilibrul metabolic al pacienţilor cu diabet de tip 1 care efectuează în mod regulat şi sistematic un efort fizic important (bicicletă, tenis, înot, alergare etc.) este semnificativ mai bun decât al celor care nu efectuează un astfel de program. Trebuie subliniat că la pacienţii diabetici tineri, fără complicaţii cronice, sunt permise aproape toate tipurile de sport, cu excepţia alpinismului, a înotului subacvatic sau a altor sporturi care pot pune pacientul în situaţia de a nu putea acţiona în cazul survenirii unei hipoglicemii. Evitarea hipoglicemiilor de efort este posibilă dacă se respectă precauţiile indicate în tabelul 34.2.

Tabelul 34.2 *Indicaţii pentru prevenirea hipoglicemiilor de efort la diabetici insulino-trataţi*

- Determinarea (în cadrul programului de educaţie) a glicemiei înainte şi după efort, pentru precizarea tipului de reacţie individuală
- Determinarea glicemiei înaintea efectuării unui efort fizic programat. Dacă glicemia este mai mică de 100 mg/dl, pacientul va consuma 15-30 g glucide. Dacă efortul este de durată, acelaşi aport glucidic suplimentar va fi repetat la fiecare 30 min.
- Atenţie la hipoglicemiile care pot apărea la distanţă după terminarea efortului
- Evitarea efectuării efortului în perioada acţiunii maxime a insulinei
- Când diabetul este bine echilibrat, doza de insulină de dinaintea efortului va fi scăzută cu 2-4 U
- Evitarea injectării insulinei în membrul mobilizat în efort

O ultimă menţiune: efortul fizic este indicat tuturor diabeticilor tineri insulino-dependenţi fără *complicaţii cronice majore* (hipertensiune arterială, retinopatie proliferativă, nefropatie sau neuropatie clinică etc.). El reprezintă un mijloc important de prevenire a instalării acestora. Prezenţa lor însă, trebuie să conducă la o limitare a eforturilor fizice mari şi uneori, chiar şi a celor medii.

34.4. Efortul fizic în DZ de tip 2 (42, 239, 261, 325, 336, 484; LP: 60, 63, 219)

O caracteristică a pacienţilor diabetici insulino-independenţi este *sedentarismul şi* prezenţa *excesului ponderal*. La rândul lui, sedentarismul

Scanned with OKEN Scanner

se poate datora asocierii bolii artrozice sau vârstei înaintate. Ulterior se adaugă complicaţiile micro şi macroangiopatice specifice diabetului, situaţie în care efortul fizic terapeutic este *riscant*.

Un efort bine tolerat este cel care nu se însoţeşte de dispnee, nu induce o creştere a tensiunii arteriale > 170/100 mmHg, menţine ritmul cardiac < 100/min şi nu modifică traseul ECG.

Când vârsta este înaintată (peste 60 de ani), iar datorită complicaţiilor cronice toleranţa la efort este mică, activitatea fizică va trebui limitată la plimbări zilnice în aer liber. La diabeticii sub 60 de ani şi fără complicaţii cronice majore, efortul fizic, chiar moderat (mers alert, urcat de scări, bicicletă, gimnastică), are un efect terapeutic remarcabil (fig. 34.4).

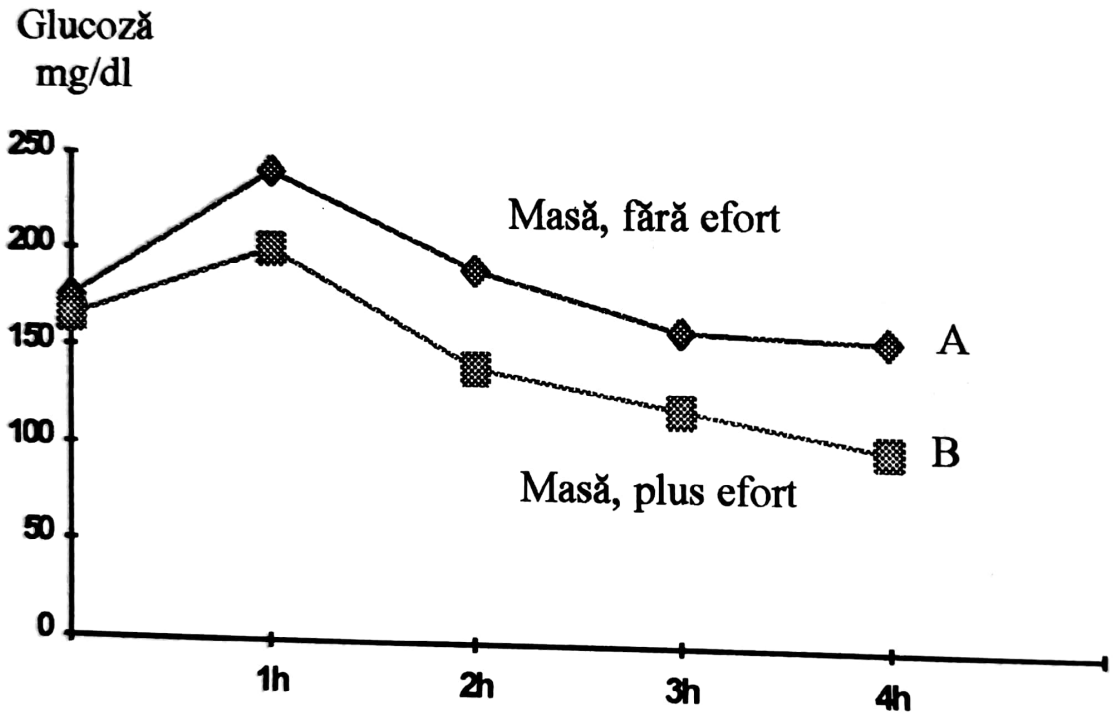


Fig.34.4. *Efectul efortului fizic (alergare timp de 15 min.) efectuat după masă (aport 50 g glucide) la un diabetic insulino-independent (B), comparativ cu efectul aceluiaşi aport alimentar înregistrat la acelaşi bolnav în condiţii de repaus (A)*

Este interesant de menţionat că printre cauzele insulino-rezistenţei întâlnite în tipul 2 de diabet figurează şi excesul de AGL. În cazul efortului fizic (în care există o mobilizare a AGL) scăderea rezistenţei periferice la insulină apare ca un efect neaşteptat, datorat probabil creşterii afinităţii receptorilor pentru insulină, ceea ce explică scăderile glicemice înregistrate.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 35

TRATAMENTE DE EXCEPŢIE ŞI PERSPECTIVE TERAPEUTICE ÎN DIABETUL ZAHARAT

35.1. Transplantul de pancreas (89, 229, 258, 335; LP: 219)

Primul transplant de pancreas a avut loc în 1966. Ulterior numărul acestora a crescut la mai multe zeci, unele cu rezultate bune sau foarte bune (normalizarea metabolismului glucidic), altele cu rezultate mai slabe (datorită respingerii grefelor). Întrucât, însă, numărul total al intervenţiilor nu depăşeşte probabil câteva sute până în prezent, rezultă că această abordare terapeutică extrem de costisitoare nu este de viitor.

Indicaţia clasică a transplantului pancreatic se adresează pacienţilor cu insuficienţă renală cronică, situaţie în care se realizează transplantul dublu, de rinichi şi pancreas.

Disponibilitatea limitată a materialului de transplantat, asociată cu riscul unei operaţii laborioase, urmate de un tratament imuno-supresor îndelungat, susţine ideea că transplantul pancreatic rămâne un domeniu de cercetare sau o soluţie ocazională, dar nu o metodă aplicabilă pe scară largă.

35.2. Transplantul de celule β-pancreatice (30)

Dificultăţile tehnice majore ale transplantului pancreatic (total sau parţial) au condus la ideea realizării unui transplant de celule β-pancreatice, obţinute din pancreasul de făt, cultivate şi multiplicate în mediu artificial. Întrucât un transplant eficient (făcut de obicei în vena portă, dar posibil şi subcutanat sau sub-muscular) necesită circa 60.000 celule, obţinerea acestora devine problematică. În plus, durata lor de supravieţuire este destul

Scanned with OKEN Scanner

de limitată, necesitând tratament imuno-supresor, cu efectele secundare pe care le presupune acesta.

35.3. Pancreasul artificial (115, 232, 361, 381, 480, 481; LP: 77)

În prezent se află în faza promoţională *"pancreasul artificial"* miniaturizat, implantabil subcutanat. Rezolvarea unor probleme tehnice a întârziat mult introducerea lui în practică. În linii mari, acest dispozitiv cuprinde: un senzor cu ajutorul căruia glicemia este monitorizată continuu; un rezervor de insulină şi altul de glucoză; bateria care acţionează sistemul. Evident, pancreasul artificial are o durată limitată de funcţionare, necesitând înlocuirea lui periodică.

35.4. Preparate insulinice noi

În capitolul 32 am menţionat insulina *Lispro*, un analog insulinic cu acţiune rapidă, care în experimentele efectuate în clinica noastră s-au dovedit a avea o utilitate clinică certă, chiar dacă aceasta se limitează la un număr mic de cazuri.

Un interes mai mare îl prezintă analogii insulinici cu *acţiune prelungită.* care se bazează pe proprietatea insulinei de a forma cristale. După injectarea s.c. a unei suspensii cristaline, disocierea cristalelor este foarte lentă, dar variabilă de la o zi la alta şi de la o persoană la alta. O modalitate interesantă de prelungire a acţiunii insulinei constă în modificarea sarcinilor electrice ale moleculei prin substituirea unor aminoacizi cu alţii. Molecula obţinută, stabilă în mediu uşor acid, cristalizează într-un mediu neutru. După injectarea unui analog insulinic cu acţiune prelungită, se înregistrează imediat o mobilizare rapidă a ei din depozitele subcutanate care, însă, cristalizează rapid când soluţia injectată atinge pH-ul ţesutului subcutanat care este neutru. Absorbţia insulinei, în acest moment este mult întârziată. Pe baza acestor constatări, se speră în obţinerea unei insuline care să elibereze constant, din ţesutul subcutanat, acea cantitate care este necesară menţinerii concentraţiei bazale convenabile asigurării reglării metabolismului energetic al organismului.

Dacă analogii insulinici cu acţiune rapidă reprezintă o realitate, cei cu acţiune prelungită reprezintă numai o perspectivă.

Scanned with OKEN Scanner

35.5. Pancreasul bio-artificial (92, 232, 361, 480, 481)

Această modalitate terapeutică combină sistemul pancreasului artificial cu celulele β-pancreatice cultivate. Acest sistem poate fi *vascular* (conectat între o arteră şi o venă) sau *extravascular*. Sistemul se bazează pe introducerea celulelor β-pancreatice (izolate şi cultivate) în membrane artificiale biocompatibile, având pori de dimensiuni care să permită trecerea uşoară a glucozei şi a insulinei, dar care să împiedice trecerea moleculelor mai mari, în special a limfocitelor T şi a anticorpilor antiinsulari. Dispozitivul este construit pentru a fi implantat subcutanat. Rezultatele la animal sunt încurajatoare. Totuşi, sistemul este susceptibil la disfuncţionalităţi imprevizibile. Cu toate acestea, progresele viitoare ar putea conduce la dezvoltarea unui pancreas bioartificial eficient care nu poate fi decât foarte costisitor.

35.6. Tratamente de prevenire a DZ sau de stopare a evoluţiei lui

35.6.1 Prevenţia primară a DZ de tip 2 (14, 22, 25, 26, 40, 152, 162, 252, 287, 318, 328, 377, 404)

Acest obiectiv este cu siguranţă posibil în unele cazuri, prin următoarele metode: controlul greutăţii, creşterea activităţii fizice, dieta bogată în fibre şi săracă în lipide. Cu perspectivă *incertă* este abordarea farmacologică a prevenţiei DZ folosind substanţe ce cresc sensibilitatea periferică la insulină. Dintre acestea menţionăm **Troglitazonul** (substanţă din clasa *Tiazolidinedione*) sau **Fitodiabul**, produs natural, care pare a acţiona în acelaşi mod.

35.6.2 Prevenţia primară a DZ de tip 1 (31, 288, 308, 485, 486, 487; LP: 185)

Prevenirea diabetului de tip 1 s-a încercat prin multe modalităţi: *insulinoterapia preventivă* (administrată oral, nazal sau în injecţii s.c. în doză mică) constituie o abordare ilogică a bolii, efectuând un tratament insulinic înainte de apariţia ei (evident, continuat şi după aceea). Cum predictibilitatea DZ de tip 1 prin prezenţa markerilor genetici este încă

Scanned with OKEN Scanner

destul de relativă, riscul major constă în tratarea cu insulină a unor persoane care nu ar fi făcut niciodată boala.

Nicotinamida (o vitamină din grupul B, numită şi vitamina B3) este un compus natural care, administrat perioade lungi de timp, pare a fi capabil să prevină instalarea DZ de tip 1 la subiecţii predispuşi pentru această boală.

35.6.3 Stoparea precoce a evoluţiei DZ de tip 1 (308, 485, 486, 487; LP: 192)

Tratamentul DZ de tip 1 deja declanşat, dar aflat în fază subclinică, reprezintă un domeniu de mare interes. Cunoaşterea mecanismului autoimun implicat în distrucţia β-celulară a dus la ideea interferării lui pe cale farmacologică. În acest sens s-au folosit *imnuo-supresoarele* (Azatioprina, Ciclosporina, Glucocorticoizi, Ciamexon etc.) sau *imuno-regulatoare* (Levamisol, Dapsone), fără ca entuziasmul pripit al unor cercetători (care au raportat remisii prelungite ale bolii) să poată fi confirmat. S-a putut constata rapid că intervenţia imună, *nespecifică* pentru un proces autoimun *localizat* în aparatul insulino-secretor, este grevată în timp de efecte sistemice secundare nedorite.

Aceeaşi lipsă de rezultate a fost notată prin folosirea altor intervenţii de natură imună: administrarea de ser antilimfocitar, interferon, gamaglobuline, vaccin BCG sau plasmafereză.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 36

CONDUITA TERAPEUTICĂ ÎN CONDIŢII SPECIALE

36.1. Diabetul şi sarcina

36.1.1. Introducere (234)

Problemele legate de diagnosticul şi clasificarea diabetului gestaţional au fost discutate anterior. În cele ce urmează ne vom referi la conduita care trebuie adoptată de pacienta deja cunoscută cu diabet, care doreşte să aibă un copil sau care a rămas însărcinată. Majoritatea acestor femei prezintă un diabet zaharat de tip 1, caracteristic perioadei gestaţionale. Numai în mod excepţional putem avea de-a face cu un diabet de tip 2. În aceste cazuri este mai corect a se vorbi de diabet pre-gestaţional şi nu de diabet gestaţional.

Deşi pe plan internaţional rata de supravieţuire a copiilor născuţi din paciente cu diabet zaharat de tip 1 s-a apropiat de cea înregistrată la femeile nediabetice, la noi în ţară rezultatele sunt încă departe de această realitate. Mortalitatea intrauterină şi perinatală este mare (circa 20% din cazuri), iar malformaţiile fetale se întâlnesc în circa un sfert din cazuri. Acestea se datoresc în mare măsură tulburărilor metabolice înregistrate în primul trimestru de sarcină, atunci când are loc organogeneza. Relaţia lor cu hemoglobina glicozilată este bine stabilită în prezent. Excesul unor intermediari metabolici, poate şi hipoglicemia, au un potenţial teratogen important.

Concluzia majoră a Grupului European de Studiu al Sarcinii la Diabetice este următoarea: controlul metabolic slab al diabetului în primul trimestru de sarcină are consecinţe negative asupra fătului, astfel încât femeia care urmează să dea naştere unui copil trebuie minuţios îngrijită atât înainte de a rămâne însărcinată, cât şi pe tot parcursul sarcinii. Existenţa unei hemoglobine glicozilate (HbA1c) > 8% nu poate fi acceptată fără risc la această categorie de paciente.

36.1.2. Situaţia diabetului în momentul sarcinii (485, 486; LP: 114, 115)

Întrucât sarcina poate avea efecte negative asupra unor complicaţii diabetice, oportunitatea ei trebuie judecată numai după o evaluare minuţioasă a stării existente la debutul sarcinii.

Scanned with OKEN Scanner

Situaţia cea mai favorabilă este aceea în care vârsta pacientei este mică (sub 25 ani), durata diabetului sub 10 ani, iar complicaţiile cronice lipsesc. Dacă hemoglobina glicozilată este < 8%, sarcina nu prezintă nici un risc predictibil.

În prezenţa complicaţiilor cronice incipiente, precum retinopatie neproliferativă ("background") sau nefropatie incipentă (eliminare urinară de albumină între 30 şi 300 mg/24 h), fără hipertensiune arterială şi având un control metabolic bun (HbA1c < 8%), deşi există un risc pentru agravarea complicaţiilor cronice, acest lucru nu trebuie să reprezinte o contraindicaţie expresă pentru sarcină dacă pacienta îşi doreşte copilul, dar urmărirea pacientei pe parcursul sarcinii trebuie să fie continuă, iar echilibrarea metabolică urmărită riguros.

În prezenţa retinopatiei proliferative, a macroalbuminuriei, a hipertensiunii sau a semnelor de boală macrovasculară, sarcina va fi contraindicată, chiar dacă se poate obţine un control metabolic bun al diabetului în această perioadă. Riscul agravării complicaţiilor diabetice cronice, precum şi apariţia eclampsiei sau toxemiei este foarte mare.

36.1.3. Conduita în cursul sarcinii (270, 485, 486; LP: 114, 115)

Tratamentul oral este contraindicat în cursul sarcinii, astfel încât în rarele cazuri de diabet zaharat de tip 2, dacă echilibrul metabolic corespunzător nu poate fi obţinut numai prin dietă (aşa cum este cazul de obicei), pacienta va fi trecută pe tratament insulinic. Menţionăm că obiectivele tratamentului în perioada sarcinii trebuie să vizeze valori ale glucozei plasmatice à jeun mai mici de 105 mg/dl şi la 2 ore după masă mai mici de 120 mg/dl (Tabelul 36.1).

Tabelul 36.1 *Obiectivele controlului glicemic în cursul sarcinii*

Perioada	Glucoză plasmatică sau sânge capilar*
À jeun	60-100
1 oră post-prandial	100-140
2 ore post-prandial	80-120
În cursul nopţii	80-120
În cursul travaliului	60-100

*HbA1c normală sau nu mai mare de 8%

Dieta gravidei diabetice va fi normocalorică pentru această situaţie fiziologică, adică va necesita un surplus de 400 calorii faţă de necesarul caloric calculat pentru vârsta pacientei (35-38 kcal/kg/zi). O scădere discretă a aportului sub 35 kcal/zi poate fi acceptată la diabetica cu exces ponderal sau care, pe parcursul sarcinii, câştigă în greutate mai mult decât creşterea normală (care variază destul de mult - între 10 şi 25 kg). Femeile care au o dietă echilibrată nu necesită suplimente vitaminice, deşi sunt prescrise de

Scanned with OKEN Scanner

cele mai multe ori fără ca aceasta să fie o greşeală. Suplimentarea de fier şi de calciu este recomandabilă.

Raţia calorică zilnică va fi distribuită în 3 mese principale şi 3 gustări, a căror structură va fi corelată cu dozele de insulină prescrise.

Tratamentul insulinic este cel care corespunde conceptului de "tratament intensificat", înţelegând prin aceasta obţinerea valorilor glicemice menţionate şi a HbA1c în limite normale sau în imediata apropiere a acestora. Se preferă valori < 7,5%, dar nu se pot accepta valori > 8%. Evident, un asemenea regim terapeutic necesită un control glicemic zilnic, pre şi post prandial la micul dejun, la prânz şi seara. Hemoglobina glicozilată va fi determinată lunar. Regimul cu doze multiple de insulină nu este un scop în sine, putându-se accepta şi numai 3 injecţii pe zi, dacă controlul metabolic este corespunzător. Un număr mic de cazuri nu poate fi echilibrat nici prin injecţii multiple de insulină, fiind necesară utilizarea unor pompe pentru administrarea continuă s.c de insulină. Este imperios necesar ca hipoglicemia severă să fie evitată, putând fiind acceptate hipoglicemiile uşoare sau medii, care trebuie să reprezinte preţul asumat al controlului metabolic corespunzător.

Trebuie menţionat că morbiditatea şi mortalitatea perinatală precum şi malformaţiile continuă să fie ceva mai mari chiar la diabetica bine echilibrată în cursul sarcinii, întrucât o adevărată "normoglicemie" nu poate fi obţinută prin tehnicile insulino-terapice moderne, care eliberează insulina subcutanat şi nu în vena portă.

În trimestrul 3 de sarcină necesarul insulinic poate să scadă, în special către seară, întrucât consumul de glucoză şi aminoacizi de către făt în această perioadă de este mai mare, aceştia fiind utilizaţi cu ajutorul insulinei secretate de către pancreasul fetal.

În cursul travaliului se consumă o cantitate crescută de glucoză, datorită contracţiilor uterine şi a muşchilor peretelui abdominal. În multe cazuri necesarul insulinic scade mult sau dispare. În orice caz, doza de insulină din ziua travaliului va fi mult redusă, preferându-se calea intravenoasă, care are un timp de înjumătăţire mai mic. Este preferabilă administrarea insulinei în perfuzie continuă la un ritm de 0,5-2 unităţi pe oră în glucoză 5% la o viteză a perfuziei de 100-150 ml/h. Evident, glicemia va fi monitorizată, la nevoie chiar orar. Soluţiile de glucoză de 10% şi 20% trebuie să fie la îndemână în caz de hipoglicemie.

După sarcină, necesarul insulinic al diabeticei scade foarte mult datorită creşterii sensibilităţii la insulină. Această situaţie poate dura numai 1-2 zile, dar se poate menţine şi una sau două săptămâni. Necesarul de insulină în perioada post-partum este, de regulă, numai un procent din necesarul perioadei de sarcină. Acest lucru trebuie subliniat, întrucât în perioada sarcinii nevoia de insulină poate să fie destul de mare.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă naşterea a avut loc pe cale vaginală iar apetitul este păstrat, necesarul insulinic va reveni la cel anterior sarcinii în câteva zile.

Dacă s-a luat decizia naşterii prin cezariană, reluarea alimentaţiei orale poate întârzia, astfel încât necesarul insulinic revine la nivelul din perioada pre-sarcinii după circa o săptămână.

36.1.4. Complicaţiile sarcinii la diabetice (234, 485, 486; LP: 116, 219)

Principala complicaţie acută în perioada sarcinii este hipoglicemia severă. Ea poate fi evitată numai printr-un auto-control glicemic repetat şi respectarea riguroasă a programului de tratament, adică a raportului între injecţiile de insulină, aportul alimentar şi activitatea fizică permisă.

Cetoacidoza este rară la pacienta bine educată şi urmărită. Dacă însă apare în perioada de mijloc a sarcinii, este de regulă letală pentru făt. Pentru acest motiv monitorizarea zilnică a corpilor cetonici urinari este obligatorie.

Sarcina poate să agraveze o retinopatie minoră existentă, sau poate facilita apariţia unei retinopatii inexistente anterior. Nu se ştie dacă acest lucru se datoreşte sarcinii în sine sau dacă retinopatia nu ar fi apărut şi în absenţa ei. Trebuie avută în vedere posibila agravare a retinopatiei la tinerele diabetice aflate într-un echilibru metabolic precar şi care, în vederea sarcinii, sunt supuse unui tratament intensificat cu insulină, care se însoţeşte de o normalizare glicemică prea rapidă. Se acceptă că atât retinopatia incipientă cât şi cea proliferativă pot fi agravate în circa 30% din cazuri în cursul sarcini, ameliorându-se în perioada post-partum. Pentru acest motiv examenul oftalmologic va fi repetat la fiecare două luni în cursul sarcinii. În general, femeile care nu prezintă semne de retinopatie în trimestrul al doilea al sarcinii este puţin probabil că o vor dezvolta în trimestrul trei. După cum menţionam anterior, retinopatia proliferativă este o contraindicaţie pentru sarcină. O situaţie specială o reprezintă cazurile în care, în primul trimestru al sarcinii, se înregistrează o trecere a retinopatiei neproliferative în proliferativă. În această situaţie este preferabilă întreruperea sarcinii.

În unele cazuri, o diabetică fără nefropatie incipientă înaintea sarcinii, poate prezenta o creştere a eliminării urinare de albumină peste valorile normale, care poate persista după terminarea sarcinii, dar poate şi regresa. În unele cazuri, microalbuminuria se poate asocia cu creşterea presiunii arteriale. Femeile care au deja microalbuminurie, în cursul sarcinii prezintă un risc mare de a trece în stadiul macroalbuminuric, putându-se ajunge uneori la un adevărat sindrom nefrotic. Prezenţa în aceste cazuri a edemului şi a hipertensiunii va ridica problema diagnosticului diferenţial cu pre-eclampsia (hipertensiunea indusă de sarcină). Toate acestea sunt argumente pentru a contraindica sarcina la femeile care prezintă macroalbuminurie şi chiar la cele care prezintă microalbuminurie. Există şi posibilitatea ca la o pacientă, la care funcţia renală s-a deteriorat în perioada sarcinii, aceasta să se normalizeze după terminarea ei.

Scanned with OKEN Scanner

Neuropatia diabetică poate să se manifeste clinic în perioada sarcinii, sau se poate agrava atunci când semnele ei erau deja prezente înainte de sarcină. Neuropatia vegetativă (în special cea gastrică) poate crea dificultăţi în alimentarea pacientei, accentuând tendinţa pentru greaţă şi vărsătură înregistrată în perioada graviditătii. Prezenţa gastroparezei diabetice poate ridica dificultăţi diagnostice cu *hyperemesis gravidarum* (disgravidia de prim trimestru).

36.2. Infecţiile şi diabetul

36.2.1. Frecvenţa (484, 485, 486, 487; LP: 118)

Aproape invariabil se afirmă că infecţiile sunt mai frecvente la pacienţii diabetici decât la cei nediabetici, deşi nu dispunem încă de date precise pentru a susţine ferm această afirmaţie. În această grupă de tulburări există unele relativ specifice diabeticilor, ca de exemplu cele care însoţesc gangrena diabetică, abcesele la locul injecţiilor cu insulină sau colecistita emfizematoasă, dar care reprezintă o minoritate faţă de episoadele infecţioase virale, microbiene sau fungice care pot interveni la un pacient diabetic.

Infecţiile constituie o cauză frecventă de decompensare metabolică, în ţara noastră ocupând prima poziţie pe lista factorilor ce induc comele cetoacidotice sau hiperosmolare. În unele cazuri, infecţii aparent minore (un granulom dentar, de exemplu) pot menţine un dezechilibru metabolic prelungit, manifestat nu numai prin hiperglicemie prelungită dar chiar şi prin cetonurie. Cea mai severă infecţie este gangrena piciorului soldată foarte ades cu amputaţie. Riscul pentru amputarea unui picior creşte progresiv de la 10% până la 90% cu adăugarea unor tulburări care sunt redate în fig. 36.1.

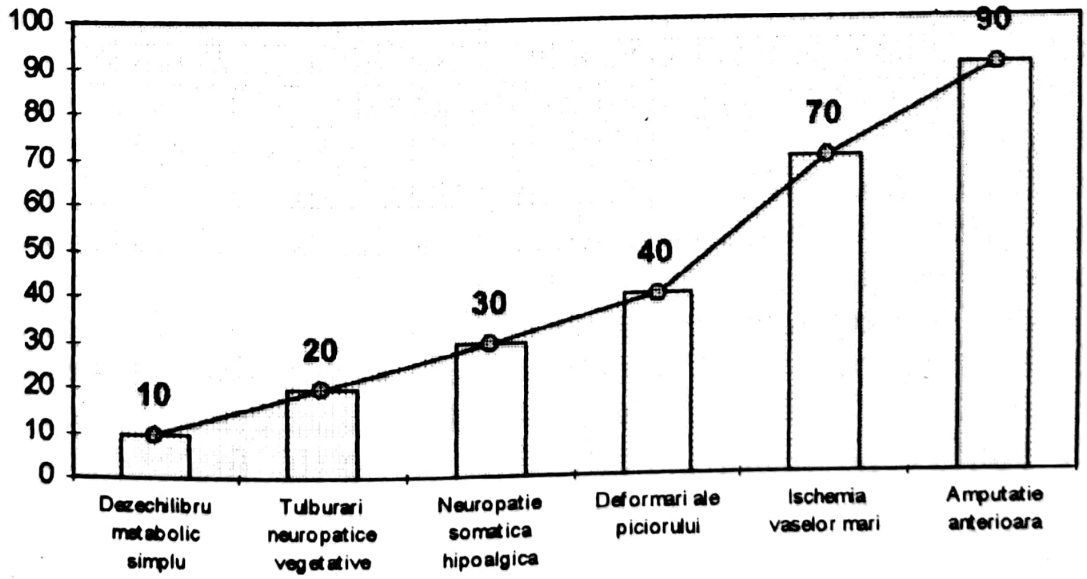


Fig. 36.1. *Efectul aditiv (%) al diferiţilor factori predictibili pentru amputaţie.*

Scanned with OKEN Scanner

Pacienţii internaţi pentru complicaţii cronice diabetice şi având o durată de evoluţie a bolii îndelungată sunt mult mai susceptibili la diferite infecţii, cel mai ades cutanate, ridicând probleme dificile de îngrijire în serviciile de terapie intensivă, unde ajung datorită unui accident medical major precum infarctul de miocard, accident vascular cerebral, insuficienţă renală cronică etc.

Relaţia infecţiei cu diabetul este negativ bidirecţională: diabetul favorizează infecţia, iar infecţia induce şi întreţine un dezechilibru metabolic prelungit. Întreruperea cercului vicios poate fi făcută numai abordând concomitent ambele componente ale acestui lanţ, utilizând măsurile terapeutice specifice.

36.2.2. Capacitatea de apărare a diabeticului (484, 485, 486, 487; LP: 118)

Numeroase studii experimentale au arătat că, printre factorii care scad capacitatea de apărare a diabeticilor se numără: alterările în funcţia leucocitelor polimorfonucleare (diminuarea mobilizării şi chemotaxiei; scăderea funcţiei fagocitare; scăderea aderenţei leucocitare la peretele vaselor, proces ce declanşează cascada inflamatorie; activitatea bactericidă, etc.), a monocitelor (capacitate scăzută de detectare a microorganismelor) precum şi a imunităţii mediate celular (scăderea producţiei interleukinei-2 de către limfocitele T ori scăderea răspunsului celulelor NK la interferon).

Datorită neuropatiei diabetice şi a microangiopatiei, circulaţia cutanată sau din alte organe poate fi afectată, scăzând troficitatea ţesuturilor şi potenţialul lor de refacere.

36.2.3. Candidozele şi alte micoze (415, 484, 485, 486, 487; LP: 118)

Infecţiile fungice şi candidozele cu localizare orală, vulvovaginală sau în tractul urinar, sunt mai frecvente la diabetici.

Candidoza bucală asimptomatică (75% la diabetici faţă de 35% la nediabetici) se întâlneşte mai frecvent la pacienţii trataţi cu antibiotice.

Candida albicans vaginală (manifestată prin prurit vaginal, eritem în regiunea genitală şi uneori pustule) sau prezentă în căile urinare (uneori asimptomatică, evidenţiabilă numai în culturi) are, de regulă, origine externă. Tratamentul antimicotic trebuie să fie asociat cu măsuri de echilibrare corespunzătoare a diabetului.

Balanita monilială se întâlneşte la bărbat şi se manifestă prin eritemul difuz ori focal al penisului, însoţit de prurit şi uneori arsuri locale. Pe acest fond apar uneori eroziuni sau ulceraţii supărătoare. Persistenţa infecţiei cronice paucisimptomatice duce adesa la fimoză, necesitând intervenţie chirurgicală corectoare. Fimoza poate apărea la unii copii diabetici, fără o infecţie anterioară evidentă.

Mucormicoza include o serie de infecţii cu diferite ciuperici din clasa *Zygomicosis* ori *Phycomicosis*. Acestea pot induce infecţii cutanate,

Scanned with OKEN Scanner

pulmonare, gastrointestinale sau în sfera ORL. La pacienţii diabetici pot îmbrăca forme cu evoluţie fulminantă. Întrucât mulţi dintre aceştia se prezintă în cetoacidoză, importanţa lor etiopatogenetică este, de regulă, subestimată. Leziunile buconazale vizibile la inspecţie pot sugera diagnosticul de mucormicosis, care este confirmat numai prin examen micologic. Întrucât mulţi pacienţi decedează în primele 24 ore de tratament, diagnosticul este aproape întotdeauna omis, decesul fiind atribuit unor alte tulburări asociate. Tratamentul constă în administrarea intensivă a medicaţiei antifungice, paralel cu măsurile de echilibrare metabolică a diabetului.

36.2.4. Infecţiile bacteriene renale sau ale căilor urinare (415, 484, 485, 486, 487; LP: 118)

(a) *Pielonefritele emfizematoase* reprezintă infecţii bacteriene severe ale parenchimului renal si a sistemului pielocaliceal. Diagnosticul este precizat pe baza prezenţei bulelor gazoase în ţesutul parenchimatos renal, care pot difuza în spaţiul perinefretic. Germenii izolaţi includ *Escherichia Coli*, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis şi Enterobacter aerogenes. Se presupune (dar nu a fost demonstrat) că prezenţa glucozei în urină ar fi un element facilitator. Tratamentul antibiotic trebuie instituit rapid şi în doze mari. În unele cazuri nefrectomia poate fi o ultimă soluţie terapeutică, la care este totuşi greu de recurs, dată fiind starea generală precară a acestor pacienţi. Frecvenţa reală a complicaţiei este necunoscută, întrucât diagnosticul este numai rareori precizat. Confuzia cea mai frecventă este cu necroza papilară acută.

(b) *Necroza papilară acută* se asociază cu *pielonefrita cronică*, la rândul ei favorizată de disfuncţia motorie a tractului urinar (vezică, uretere). Tabloul clinic este dramatic: colică renală intensă (dată posibil de deplasarea fragmentelor papilare), febră, frisoane, stare toxică, piurie (urini tulburi, cu depozit roşiatic) şi, în multe cazuri, colaps vascular. Complicaţia este mai frecventă la femeile vârstnice. În unele cazuri manifestările clinice sunt mai puţin zgomotoase, explicând descoperirea lor la examenul radiologic (urografie i.v.), la examenul tomografic computerizat sau la examneul necroptic (la circa 5% din pacienţii diabetici necropsiaţi). Tratamentul antibiotic intensiv (în perfuzie intravenoasă) trebuie asociat programului de echilibrare metabolică a diabetului.

(c) *Abcesele renale* şi *abcesele perinefretice* apar de 2 ori mai frecvent la diabetici faţă de nediabetici. Abcesele renale, de mărime şi număr variabil pot fi localizate în corticală sau pot fi cortico-medulare. Germenele obişnuit este stafilococul auriu, ajuns în rinichi pe cale descendentă (sanguin), mai rar ascendentă (din căile urinare). Manevrele de sondare, datorate adesea unei vezici neurogene sau a unui adenom de prostată, cresc mult riscul infecţiilor urinare. Oricum, acestea se întâlnesc

Scanned with OKEN Scanner

mult mai frecvent la pacientul diabetic, atât sub forma *bacteriuriei asimptomatice,* cât şi a *pielonefritei cronice* tipice. Uneori tratamentul antibiotic intensiv poate duce la un rezultat pozitiv. Tomografia computerizată (când este disponibilă) permite diagnosticul corect al ambelor complicaţii, furnizând detalii asupra numărului abceselor renale sau a extensiei abceselor perinefretice. Drenajul chirurgical este uneori necesar în abcesele renale şi obligatoriu în abcesul perirenal.

36.2.5. Infecţiile ţesuturilor moi (415, 484, 485, 486, 487; LP: 118)

(a) *Fasciitele necrotizante* sunt definite prin migrarea infecţiilor necrotizante (datorate, de regulă, stafilococului auriu) de-a lungul fasciilor sau tendoanelor. Mai frecvente la membrele inferioare, ele pot apărea în regiunea perineală, în peretele abdominal şi mai rar în alte regiuni. Pot apărea pe o plagă operatorie.

Simptomele locale (zonă edemaţiată, roşie, dureroasă, uneori prezentând crepitaţii la palpare) şi generale (febră, stare toxică) impun intervenţia chirurgicală de urgenţă, care trebuie făcută sub antibioterapie intensivă, asociată măsurilor de echilibrare metabolică a bolii (de altfel greu de obţinut atâta timp cât infecţia locală persistă).

(b) *Gangrena Fournier* este o fasciită necrotizantă localizată în regiunea genitală la bărbaţi. Se asociază frecvent cu bolile urologice sau periuretrale. Regiunea scrotală este roşie, tumefiată, uneori sfacelată şi prezentând zone de crepitaţii. Durerile sunt intense iar starea generală profund alterată. Este posibilă migrarea procesului către peretele abdominal. Intervenţia chirugicală de debridare şi de înlăturare a ţesuturilor necrozate trebuie efectuată sub acoperire antibiotică intensivă. Întucât regiunea scrotală are un potenţial de regenerare bun, vindecarea poate fi uneori neaşteptat de rapidă.

Acest accident se poate întâlni uneori şi la femei, interesând regiunea vulvo-perineală.

36.2.6. Tuberculoza (415, 484, 485, 486, 487; LP: 118, 219)

Asocierea diabet-tuberculoză este clasică, fiecare dintre ele influenţând negativ evoluţia celeilalte. Riscul tuberculozei la diabetici este de 3 ori mai mare decât la nediabetici. Totuşi, în perioadele de extindere a endemiei tuberculoase (indicator fidel al sărăciei care se înregistrează în perioadele de criză socială, mai frecvent în ţările subdezvoltate, dar chiar şi în ţările dezvoltate), afectarea diabeticilor este în mod paradoxal mai mică, posibil datorită unei mai bune educaţii medicale a acestei categorii de pacienţi.

Vindecarea tuberculozei este mai dificilă la diabetic, după cum şi echilibrarea diabetului este mai greu de realizat, datorită necesarului insulinic mai mare şi a stării de nutriţie deficitare a acestor bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

36.2.7. Infecţiile iatrogene (415, 484, 485, 486, 487; LP: 118, 219)

(a) *Abcesele* la locul injecţiei cu insulină sunt, în prezent, din ce în ce mai rare. În schimb, la pacienţii vârstnici care necesită tratament perfuzabil, iritaţiile cutanate la locul amplasării perfuziei sau a cateterelor introduse prin denudare chirugicală, pot fi urmate de suprainfectare şi uneori chiar de necroze locale. Ele se datoresc aproape exclusiv lipsei de supraveghere a pacienţilor agitaţi, aflaţi sub perfuzie cu soluţii hipertone (clorură de potasiu, bicarbonat de sodiu, soluţii alcaline, glucoză hipertonă) care, transvazate în ţesutul subcutanat în cantităţi semnificative, pot produce necroze (uneori întinse), cu pierdere de substanţă, care se vindecă greu.

(b) *Dializa extrarenală* se complică unerori cu infecţii în regiunile de abord vascular sau peritonea.

Hemodializa, presupune uneori un acces temporar cu un cateter gros la nivelul venelor femurale sau subclávii, a căror cateterizare prelungită (mai multe zile sau săptămâni) presupune un risc suplimentar de infecţie locală cu potenţial de generalizare.

Accesul vascular permanent pentru *hemodializă* (obţinut prin şuntul sau fistula arterio-venoasă între artera radială şi vena cefalică), se poate şi el complica cu infecţii locale sau generale. Cel mai frecvent implicaţi sunt stafilococul auriu şi germenii gram-negativi.

Dializa peritoneală ambulatorie (cronică) este folosită la circa jumătate dintre diabeticii cu insuficienţă renală cronică care necesită dializă extrarenală. Evident, cateterul introdus în peritoneu este o sursă potenţială de infecţie deşi dispozitivele moderne sunt destul de bine protejate prin sisteme multiple de siguranţă. În multe statistici, se menţionează la aceşti pacienţi o medie de 2 episoade de peritonită/pacient/an. Totuşi, această complicaţie nu pare a fi mai frecventă la diabetici decât la nediabeticii cu insuficienţă renală cronică aflaţi sub dializă peritoneală.

Contaminarea bacteriană cea mai frecventă are loc în timpul schimbării flacoanelor cu soluţii dializabile. Calea peri-cateterală (periluminală) de propagare a infecţiei este posibilă. În 40% din cazuri, germenele implicat este stafilococul coagulazo-negativ, în 30% germenii gram-negativi, iar în alte 30% stafilococul auriu. Sursa intestinală a infecţiei este posibilă, deşi calea de contaminare este discutabilă. Candidozele peritoneale sunt întlânite în circa 5% din cazuri.

Dacă infecţiile cutanate din jurul cateterului sunt uşor de identificat, cele pericateterale profunde pot fi destul de greu de diagnosticat. Când infecţia atinge cavitatea peritoneală, pacientul poate prezenta disconfort abdominal, subfebrilitate şi un dializat turbid. Mai rar, debutul este acut, cu febră şi stare generală alterată, episodul fiind datorat, de regulă, stafilococului auriu.

În mod normal, se acceptă în dializat prezenţa a 50-100 celule/ml, în majoritatea lor macrofage. Un număr care depăşeşte 100 de elemente

Scanned with OKEN Scanner

figurate/ml sugerează infecţia peritoneală. Culturile trebuiesc efectuate folosind 50-100 ml de lichid peritoneal extras prin dializă, facilitând identificarea germenului cauzator.

Există şi cauze neinfecţioase de turbidizare a dializatului. În această situaţie însă, numărul de leucocite din dializat este mai mic, sub 100 leucocite/ml.

Tratamentul antibiotic înlătură infecţiile supra-adăugate în câteva zile. Asocierea de antibiotice introduse în soluţia dializabilă trebuie să acopere întregul spectru de germeni posibil a fi prezenţi. Perioada minimă de tratament pentru germenii gram-pozitivi este de 10 zile, iar pentru germenii gram-negativi este de 14 zile. În vederea evitării recurenţelor (frecvente de altfel), tratamentul standard va fi totuşi de 4 săptămâni.

În multe cazuri cateterul trebuie înlocuit, mai ales când tratamentul antibiotic se dovedeşte ineficient.

36.3. Tratamentul balneoclimatic în DZ (415, 484, 485, 486, 487; LP: 147, 219)

În afara efectului reconfortant *nespecific* (pe care orice cură balneară îl presupune prin scoaterea individului din mediul stresant în care se află), două sunt efectele *specifice* ale curei balneare la pacienţii diabetici:

(a) Efectul *discret hipoglicemiant* al unor ape sulfuroase, bicarbonatate sau clorurate din unele staţiuni balneare precum Bodoc, Malnaş, Lipova, Borsec, Poiana Negrii şi Broşteni. Cura internă zilnică constă în consumul prin înghiţituri mici a 100-200 ml de apă minerală luată direct din izvor;

(b) Efectele favorabile ale băilor carbogazoase (în cură externă) sau a mofetelor, în tratamentul unor complicaţii cronice ale diabetului: neuropatia şi arteriopatia diabetică.

Efecte favorabile, atât asupra echilibrului metabolic diabetic cât şi asupra complicaţiilor cronice, au *kinetoterapia* precum şi unele proceduri fizioterapice: *ionizări* ale membrelor inferioare cu vitamina B1 şi Xilină, magnetoterapia, curenţii diadinamici sau curenţii interferenţiali.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **37**

CHIRURGIA LA DIABETIC

37.1. Introducere (484, 485, 486, 487; LP: 153, 216)

Probabilitatea ca pacientul diabetic să ajungă pe masa de operaţie este mult mai mare decât pentru persoanele nediabetice. Pe la începutul secolului, Joslin, celebrul diabetolog din Boston, afirma că: "*Fiecare al doilea diabetic devine cel puţin odată un caz chirurgical*". În epoca modernă, frecvenţa intervenţiilor chirurgicale la diabetic a devenit mai mare datorită mai multor factori: creşterii duratei medii de supravieţuire şi în consecinţă, a vârstelor mai înaintate atinse de aceşti pacienţi, care înseamnă şi un risc chirurgical mai mare. Acest risc este legat de frecvenţa mai mare a complicaţiilor cronice, care pot deveni chirurgicale (gangrena diabetică, de exemplu) sau care pot necesita un abord chirurgical (insuficienţa renală cronică, de exemplu). Pe de altă parte, intervenţiile chirurgicale de by-pass sau reconstrucţie arterială, atât coronariană, cât şi periferică se practică în prezent la fel de frecvent la diabetici ca şi la cei nediabetici. În acest fel, numărul intervenţiilor chirurgicale la diabetici a crescut foarte mult. Mai puţin de 1/3 din diabetici, probabil nu vor recurge niciodată la chirurgie. O altă treime va recurge la chirurgie, probabil o singură dată. Ultima treime însă, reprezintă un grup de pacienţi la care numărul intervenţiilor chirurgicale poate varia între 2 şi 15 !

Pacienţii diabetici au o teamă faţă de intervenţia chirurgicală, datorită credinţei lor că "rănile diabeticilor se vindecă greu". Pe de altă parte, chirurgul se teme de pacientul diabetic care, în absenţa unei supravegheri metabolice competente, poate prezenta riscuri intra şi postoperatorii suplimentare. Această teamă decurge din anecdotica unor intervenţii chirurgicale efectuate la pacienţi necunoscuţi ca diabetici şi la care diagnosticul bolii este sugerat de mirosul de acetonă al expirului pacientului, sesizat în timpul desfăşurării intervenţiei chirurgicale. Teama chirurgului confruntat cu această situaţie este justificată, întrucât riscurile intervenţiei la un diabetic aflat în dezechilibru metabolic major sunt redutabile. Din fericire situaţia este rară, întrucât printre examenele biochimice obligatorii înaintea unei intervenţii chirurgicale, figurează şi glicemia.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă intervenţia chirurgicală se face pe un diabetic cunoscut, sub controlul medicului diabetolog şi în colaborare cu echipa de anestezie, riscul operator al diabeticului nu este mai mare decât al celorlalţi pacienţi chirurgicali de aceeaşi vârstă.

Cele mai frecevente intervenţii înregistrate la diabetic sunt cele pentru gangrena diabetică (circa 40% din toate intervenţiile) urmate de intervenţiile pe tubul digestiv (litiază biliară, colecistită, pancreatită). Foarte frecvente sunt intervenţiile pe vase (angioplastii coronariene sau periferice, dar şi realizarea fistulelor arteriovenoase pentru dializă), precum şi catetere peritoneale pentru dializa extrarenală. Riscul infecţiilor locale sau generale vehiculate pe aceste căi de abord este mare, necesitând protecţie antibiotică şi deseori reintervenţii. Toate celelalte intervenţii chirurgicale înregistrate la pacienţii nediabetici pot surveni şi la pacienţii diabetici.

37.2. Stresul operator (487, 488; LP: 216)

Emoţia şi tensiunea psihică sunt factori recunoscuţi pentru secreţia crescută de catecolamine, iar intervenţia în sine se numără printre situaţiile în care procesele catabolice induse de hipersecreţia hormonilor de contrareglare este dintre cele mai mari. Acestea pot fi extreme dacă intervenţia chirurgicală are loc intempestiv, datorită unei urgenţe chirurgicale (abdomen acut, fracturi deschise după un traumatism etc.). Din fericire reacţia la stres este *autolimitată*, întucât intervenţia unui al doilea factor stresant nu mai induce o stimulare catecolaminică cu mult peste nivelul deja atins prin intervenţia primului stimul.

Fără precauţii suplimentare (suplimentarea corespunzătoare a dozei de insulină pentru a contrabalansa efectul hiperglicemiant al hormonilor de contrareglare), stresul operator poate conduce fie la decompensarea cetoacidotică, fie la hipoglicemie, ambele situaţii fiind grevate de pericole imediate sau tardive.

Diminuarea intensităţii stresului operator poate fi făcută cu ajutorul unei premedicaţii incluzând doze mici de atropină, fenotiazinice sau barbiturice.

37.3. Bilanţul preoperator (485, 486, 487; LP: 153, 216)

Evaluarea obligatorie preoperatorie este cea a stării *cardiovasculare*, a funcţiei *renale* şi a funcţiei *hemostatice*.

Riscul cardiovascular se referă la: prezenţa hipertensiunii (care trebuie corectată în perioada preoperatorie, fără însă a atinge limita riscului posibil al hipotensiunii ocazionate de condiţiile specifice operatorii, ca de

Scanned with OKEN Scanner

exemplu o pierdere importantă de sânge); prezenţa cardiopatiei ischemice, care la pacienţii diabetici poate îmbrăca o formă "silenţioasă" ("ischemia asimptomatică", "infarctul silenţios"). Examenul ECG sau ecocardiografic permite evaluarea corectă a situaţiei existente. Prezenţa unei sechele de infarct, de exemplu, nu contraindică o intervenţie uşoară, întrucât riscul reinfarctizării perioperatorii nu este mai mare de 5% (faţă de 0,2% înregistrat la cei fără aceste complicaţii). Riscul reinfarctizării însă, creşte până la 40% în prezenţa unui infarct miocardic cu vechime < 6 luni. În fine, dacă pacientul prezintă un istoric de infarct miocardic sau angină instabilă, riscul postoperator poate fi scăzut dacă în prealabil pacientul beneficiază de by-pass sau angioplastie coronariană. Aceste intervenţii se efectuează des la pacienţii diabetici în multe dintre ţările cu standard medical ridicat. Ele fac parte din acele intervenţii care cresc foarte mult costurile de îngrijire ale diabeticilor. Pentru acest motiv, la ele se va recurge numai atunci când beneficiu predictibil este mai mare decât riscul şi costul intervenţiei apreciate împreună; prezenţa unei insuficienţe circulatorii cerebrale cu istoric de accidente vasculare cerebrale tranzitorii creşte riscul unui accident vascular cerebral major în perioada perioperatorie.

Riscul renal (prezenţa unei insuficienţe renale cronice, a infecţiei urinare sau a adenomului de prostată) trebuie apreciat prin determinarea creatininei plasmatice (valoare > 1,7 mg/dl) a ureei sanguine şi a examenului de urină completat cu urocultură. Prezenţa insuficienţei renale nu contraindică o intervenţie de urgenţă, dar impune o serie de precauţii suplimentare (evitarea hipotensiunii şi a catabolismului proteic exagerat).

Parametrii hematologici şi hemostatici (hematocrit, hemoglobină, timp de sângerare, timp de coagulare, timp de protrombină) trebuie evaluaţi la pacientul diabetic la fel ca la cel nediabetic.

Bilanţul preoperator este efectuat în primul rând, pentru a evalua riscul utilizării unei substanţe de contrast (pot precipita o insuficienţă renală acută), a riscului anesteziei şi în final, al riscului chirurgical global. Problema se pune în special, când în discuţie se află intervenţii chirurgicale opţionale sau care pot fi temportizate. În cazurile de intervenţie "vitală", punerea în evidenţă a unor factori de risc operator vizează atenţionarea echipei faţă de potenţialele incidente, accidente sau complicaţii care pot surveni pe parcurs.

37.4. Anestezia la diabetici (485; LP: 153)

Intervenţiile mari şi toate intervenţiile efectuate pe abdomen sau torace, se fac sub anestezie generală. Aceasta nu implică un risc mai mare la pacienţii diabetici. Trebuie totuşi ştiut că unele anestezice pot scădea

Scanned with OKEN Scanner

glicemia (halotanul, de exemplu), în timp ce altele o pot mări (eterul, de exemplu). Efectuarea intervenţiei sub perfuzie continuă însă, cu controale glicemice repetate, anulează riscul decompensărilor hiper sau hipoglicemice. Respiraţia asistată trebuie să fie astfel reglată încât să menţină o bună oxigenare şi să evite atât acidoza, cât şi alcaloza respiratorie.

Intervenţiile periferice (în special pe membrele inferioare) pot fi făcute cu rahianestezie sau chiar cu anestezie locală. Unii pacienţi cu neuropatie diabetică hipoalgică, pot suporta intervenţii pentru gangrenă diabetică, fără nici un fel de anestezie.

37.5. Conduita preoperatorie (LP: 153)

"Valoarea glicemică" reprezintă obsesia multor chirurgi, care cer cu insistenţă obţinerea unei valori glicemice între 120 şi 150 mg/dl ! Toate studiile publicate însă, arată că o glicemie preoperatorie situată între 150 şi 250 mg/dl, conferă aceiaşi siguranţă operatorie ca şi valorile situate între 120 şi 150 mg/dl. La o valoare glicemică < 150 mg/dl, atenţia medicului trebuie să se îndrepte mai curând către posibilitatea hipoglicemiei, decât a hiperglicemiei. Pe de altă parte, chirurgul trebuie să înţeleagă că valoarea glicemică determinată cu o zi înainte sau chiar cu câteva ore mai devreme, poate fi alta decât cea existentă atunci când pacientul intră în sala de operaţie. Important este ca "condiţia metabolică de bază" a pacientului să fie stabilă, şi nu prezenţa unei anumite glicemii, care poate varia mult pe parcursul a numai câtorva ore.

Pacienţii diabetici propuşi pentru intervenţie chirurgicală reprezintă un grup extrem de heterogen, care se pot afla anterior numai pe dietă, pe tratament oral sau pe insulină; pot fi bine echilibraţi sau, dimpotrivă, prost echilibraţi în condiţiile anterioare deciziei pentru intervenţia chirurgicală; pot prezenta sau nu, probleme de nutriţie sau probleme de alimentare (greţuri şi vărsături); intervenţia se poate efectua pe tubul digestiv, situaţie în care principala problemă va fi legată de asigurarea unui aport nutritiv corespunzător; evaluarea bilanţului cardiovascular, renal şi renal-cardiovascular, renal-hemostatic etc. poate indica grade variabile de risc. Evident, în fiecare situaţie se va adopta o atitudine potrivită condiţiilor existente.

Obiectivul esenţial al perioadei preoperatorii este obţinerea echilibrului metabolic bun, indiferent de mijlocul prin care acesta poate fi asigurat. Pentru o intervenţie minoră, şi dacă pacientul este echilibrat cu medicaţia orală, administrarea insulinei poate să nu fie necesară. În orice caz, nu este obligatorie. În majoritatea cazurilor (peste 90%) însă,

Scanned with OKEN Scanner

insulinoterapia este fie utilă, fie indispensabilă. Pacienţii aflaţi pe medicaţia orală, cu glicemii à jeun > 150 mg/dl, vor fi trecuţi pe doze mici de insulină, care însumează 0,5 U/kg corp/zi, adică circa 35 unităţi la o persoană de 70 kg. Această doză poate fi mai mică (rareori) sau mai mare (adeseori), fapt indicat de valorile determinate la profilul glicemic efectuat în zilele anterioare. Doza totală va fi împărţită în 4 prize de insulină cu acţiune rapidă, de exemplu, 12 + 10 + 8 + 4 U, ultima doză seara târziu, sau în cursul nopţii.

Pacientul insulinodependent, aflat pe insulină cu acţiune prelungită, va fi transferat pe insulină cu acţiune rapidă, care comportă un risc mai scăzut pentru hipoglicemie. În cazul în care aportul alimentar nu este posibil, doza de insulină va fi scăzută proporţional.

Unii pacienţi necesită uneori o perfuzie de echilibrare şi de hidratare corespunzătoare, dacă în zilele anterioare au prezentat cetoacidoză sau vărsături.

37.6. Conduita intraoperatorie (LP: 153)

În ziua intervenţiei chirurgicale pacientul nu se va alimenta pe cale orală. Pentru diabeticii insulinodependenţi este esenţial ca intervenţia să se facă la prima oră ("diabeticul - primul pe lista operatorie a zilei"), întrucât pe parcursul a câtorva ore de aşteptare, când condiţiile obişnuite de insulinoterapie şi alimentare s-au modificat, glicemiile pot creşte sau scădea cu câteva sute de miligrame !

În timpul intervenţiei, pacientul va fi menţinut pe perfuzie continuă cu ser fiziologic sau glucoză 5 sau 10% tamponată cu insulină (1 unitate la 2 g glucoză în soluţie pentru diabeticii insulinodependenţi şi 1 unitate la 3 g glucoză în soluţie la diabeticii insulinoindependenţi). Dacă glicemia de dinaintea intervenţiei este prea mică (< 120 mg/dl), glucoza 5% poate fi necorectată; dimpotrivă, dacă glicemia > 250 mg/dl, se poate introduce i.v. o doză de 10 U insulină, urmată de perfuzie continuă cu ser fiziologic sau glucoză corectată. Ritmul administrării insulinei variază mult, de la caz la caz, între 0,5 şi 5 U/h.

O situaţie particulară o prezintă diabeticul supus unei intervenţii chirurgicale *de urgenţă*, şi care se găseşte în *cetoacidoză diabetică severă* sau *comă hiperosmolară*. Este obligatoriu ca intervenţia să fie precedată de reechilibrarea metabolică, hidroelectrolitică şi acidobazică, după modelul descris în capitolul 26. În această situaţie "momentul optim" al intervenţiei trebuie stabilit printr-un compromis făcut de către chirurg cu medicul diabetolog, care nu poate realiza o corecţie satisfăcătoare a tulburărilor fără înlăturarea chirurgicală a cauzei declanşante.

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie avut totdeauna în vedere pericolul *hipoglicemiei* intra şi postoperatorii, care îl depăşeşte pe cel al hiperglicemiei. Lipsa alimentării şi menţinerea dozelor anterioare de insulină sunt principalele ei cauze. Hipoglicemia poate fi uneori greu de recunoscut în timpul anesteziei, sau chiar postoperator, când lipsa de conştineţă a pacientului poate fi pusă pe seama anesteziei sau a eventualei premedicaţii hipnotice administrate pacienţilor.

Atât preoperator, cât şi intraoperator vor fi corectate tulburările acidobazice sau electrolitice care pot apărea, cu atenţie deosebită asupra K^+, Na^+ şi Cl^-. Evident, menţinerea parametrilor hemodinamici trebuie să stea în atenţia anestezistului pe tot parcursul perioadei intra şi postoperatorii.

37.7. Îngrijirea postoperatorie (485, 486; LP:11, 45, 153)

Grijile postoperatorii imediate vizează: trezirea din anestezie, stabilitatea tensională şi cardiacă; reluarea diurezei şi asigurarea nevoilor nutritive corespunzătoare.

Majoritatea pacienţilor nu se pot alimenta în ziua sau zilele ce urmează intervenţiei. Perioada este mai lungă pentru pacienţii supuşi intervenţiilor pe tubul digestiv (stomac, pancreas, intestin, căi biliare). În aceste condiţii, se va asigura un aport caloric parenteral de cel puţin 25 kcal/kg/zi, adică 1800 kcal pentru o persoană de 60 kg. Un minimum de 1000 calorii, absolut indispensabil prevenirii catabolismului proteic postoperator se poate asigura uşor cu soluţiile de glucoză 20%, adică 1250 ml. La acestea trebuiesc adăugate vitaminele şi sărurile minerale esenţiale (Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{+2}, Mg^{+2}), ultimile asigurate de serul fiziologic în care se introduc suplimentele de K, Ca, Mg. Aportul hidric zilnic va fi de minimum 2000 ml, cantitate care poate fi crescută dacă pierderile renale sau extrarenale (vărsături, febră, dispnee) sunt mari.

Dacă imposibilitatea alimentării pe cale orală se menţine mai mult de 3-4 zile, necesarul de proteine şi lipide va fi asigurat cu ajutorul perfuziilor de plasmă, soluţii aminoacidice sau preparate conţinând suspensii lipidice perfuzabile. Ultimile soluţii trebuie să limiteze aportul lipidic la 1,5 g/kg corp/zi, introduse la un ritm < 15 g/h şi fără să depăşească 500 ml/zi. La aceste soluţii se va recurge numai în cazurile extreme, întrucât sunt susceptibile a induce o serie de complicaţii de ordin vascular sau de supraîncărcare lipidică plasmatică.

În majoritatea cazurilor, realimentarea se face pe cale orală. În primele 2-3 zile, alimentaţia va fi semilichidă sau lichidă: ceaiuri, lapte, supe limpezi, griş cu lapte, mucilagii de orez, după care se va trece la budinci, sufleuri, piureuri de legume, cartofi, orez şi fructe. Ulterior se

Scanned with OKEN Scanner

adaugă carne fiartă şi tocată, după care se va trece treptat la alimentaţia normală.

În anumite situaţii (greţuri şi vărsături, dificultăţi de deglutiţie, refuz al alimentării) se poate recurge la *alimentaţia pe sondă.* Se va utiliza o sondă suplă din polivinil, cu diametrul de 1,2-1,5 mm, introdusă nazal, până la nivelul stomacului. Pe sondă se administrează un lichid care trebuie să îndeplinească o serie de condiţii: osmolaritate < 400-500 mOsm/l, pentru a evita stagnarea în stomac; să fie pregătit proaspăt, din alimentele cele mai la îndemână (lapte, brânză de vaci, ouă, griş, zarzavaturi); să fie administrat la temperatura corpului (37^0C); cantitatea zilnică bine tolerată de 1000 ml, conţinând 15 g proteine şi 800 kcal., va fi împărţită în 4 reprize a 250 ml. Alimentaţia parenterală poate fi completată cu perfuziile de glucoză şi aminoacizi.

37.8. Complicaţiile postoperatorii posibile (LP: 45, 153)

Datorită fie urmăririi necorespunzătoare a pacientului, fie gravităţii complicaţiei chirurgicale şi a imposibilităţii găsirii unei soluţii chirurgicale radicale, decompensările metabolice (comă diabetică cetoacidotică, comă hiperosmolară, acidoza lactică) sunt posibile. Conduita în această situaţie este cea standard descrisă la capitolele respective.

Precauţiile indispensabile la pacienţii diabetici operaţi includ:

- *antibioterapia*, în special la pacienţii care au suferit intervenţii septice pentru gangrenă diabetică, dar şi pentru alte intervenţii;
- *sonda vezicală* va fi plasată în sala operatorie cu precauţiile de asepsie necesară. Diureza va fi zilnic monitorizată, cantitativ şi calitativ;
- prevenirea posibilelor complicaţii *trombo-embolice* prin folosirea heparinei, administrate s.c., 5000 U la 8 ore, însoţită de mobilizarea degetelor şi a încheieturilor gleznei şi genunchilor.

Complicaţiile la nivelul *plăgii operatorii* includ infecţia şi întârzierea cicatrizării.

Complicaţiile *cardiovasculare* (coronariene, cerebrale, vasculare periferice) datorate scăderilor tensionale mari (hidratare necorespunzătoare cu hipovolemie) sau a agravării unei ischemii coronariene anterioare (infarct miocardic sau tulburări de ritm) sunt secundare monitorizării insuficiente a parametrilor cardio-circulatori.

Complicaţiile *trombo-embolice* se înregistrează în special, la diabeticii supraponderali, vârstnici, purtători ai unor complicaţii cronice majore, neprotejaţi prin medicaţie anticoagluantă.

Complicaţiile *renale* includ insuficienţa renală cronică acutizată, retenţia urinară (favorizată de neuropatia vezicală), infecţia urinară.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste complicaţii pot apărea în condiţiile unei supravegheri necorespunzătoare sau la pacienţii taraţi, la care intervenţia a fost efectuată tardiv sau în regim de urgenţă.

37. 9. Domenii chirurgicale noi la pacientul diabetic

Toate complicaţiile cronice ale diabetului pot beneficia la un moment dat de intervenţia chirurgicală: fotocoagularea cu laser sau vitrectomia (pentru complicaţiile retiniene), tehnicile chirurgicale aferente dializei extrarenale, chirurgia piciorului diabetic, şi în special intervenţia pe vasele mari afectate de procesul aterosclerotic.

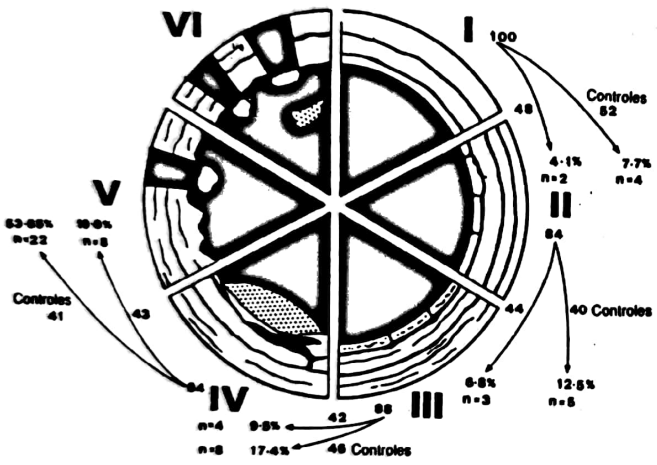


Fig. 37.1. *Progresia leziunilor vasculare evaluată ultrasonografic*

În capitolul 21.2. ne refeream la by-pass-ul coronarian care poate avea aceleaşi rezultate benefice la pacientul diabetic ca şi la cel nediabetic. Investigaţia modernă, ultrasonografică, care realizează o adevărată "biopsie" ultrasonică (fig. 37.1, vezi explicaţia în cap. 21.2), permite urmărirea dinamică a leziunilor macroangiopatice, oferind chirurgului posibilitatea de a interveni la momentul optim.

În ultima vreme rezultatele obţinute pe arterele periferice coronare sau vasele mari de la baza gâtului, au deschis un nou capitol, în acelaşi timp diabetologic şi chirurgicale cu mare perspectivă de viitor.

Scanned with OKEN Scanner

Motto:

"Odinioară, credeam şi propovăduiam că un cercetător poate munci în linişte deplină, căci eram convins că data publicaţiilor sale îl puneau la adăpost de orice nedreptate. Din nefericire, azi, sunt silit să mărturisesc că m-am înşelat cu desăvârşire. Cer deci, cu insistenţă, să fie creat un Tribunal Internaţional, imparţial, care să judece fraudele ştiinţifice, după cum există unul care luptă contra fraudelor literare".

PARTEA A ŞAPTEA

DIABETUL ŞI SOCIETATEA MODERNĂ

Capitolul 38. PROBLEMELE PSIHO-SOCIALE ALE DIABETULUI

Capitolul 39. COSTURILE ECONOMICE ŞI SOCIALE ALE DIABETULUI

Capitolul 40. INFORMATICA DIABETOLOGICĂ

Capitolul 41. PROBLEMELE DE ETICA DIABETOLOGICĂ

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul "Pillat din Pont"

Curând după anunţarea premiului Nobel pentru medicină, în toamna anului 1923, Paulescu încearcă să restabilească adevărul privind descoperirea insulinei făcută de el, trimiţând scrisori lui Banting şi MacLeod, Fundaţiei Nobel, Academiei de Ştiinţe din Paris şi, în final, colegului său, Maurice Arthus, profesor de fiziologie la Laussane. Nu este de mirare că de la canadieni Paulescu nu a primit nici un răspuns. Din răspunsurile celorlalţi însă, rezultă o neaşteptată rezervă în a lua o poziţie privind această problemă spinoasă, care pe baza datelor scrise nu putea fi tranşată decât în favoarea lui Paulescu. Din răspunsul profesorului Arthus reiese limpede atitudinea pe care am comparat-o cu "spălarea pe mâini" a lui Pillat din Pont.

"*Scumpe Coleg,*

Imediat ce am primit scrisoarea prin care-mi cereaţi părerea asupra veritabilului descoperitor al insulinei, am scris prof. Macleod, din Toronto, rugându-l să-mi trimită extrase din lucrările publicate în acest domeniu de el şi şcoala lui.

Colegul nostru mi-a trimis o lucrare destul de voluminoasă având ca titlu "Insulina", publicată în august 1924, în "Medicina", conţinând o primă parte fiziologică scrisă de el şi o a doua, clinică, scrisă de dl. Campbell. Dar n-am primit lucrările publicate în 1922, dincolo de Atlantic; nu posed periodicele în care au apărut, aşa încât nu le cunosc decât din relatări diferite apărute în jurnale de medicină, cărţi de ştiinţă etc.

Astfel încât sunt în posesia comunicărilor d-voastră pe care mi le-aţi trimis, deţin o revistă canadiană scrisă în 1924 şi atât. Este bineînţeles prea puţin pentru a adopta o poziţie categorică, justificată de cunoaşterea tuturor documentelor necesare, având într-u câtva aparenţa unei decizii judiciare.

Veţi înţelege, aşadar, rezerva pe care trebuie să mi-o impun pentru a nu fi considerat ca imprudent.

Acesta este şi motivul pentru care nu v-am răspuns mai curând. Acesta este motivul pentru care n-aş fi în stare să vă răspund astăzi.

Sunt foarte nemulţumit; aş fi fost fericit să vă fac dreptate, să vă aduc o mărturie a simpatiei ce vă port.

Credeţi-mă, scumpe coleg, al d-voastră devotat,

Maurice Arthus".

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul "Pillat din Pont"

Curând după anunţarea premiului Nobel pentru medicină, în toamna anului 1923, Paulescu încearcă să restabilească adevărul privind descoperirea insulinei făcută de el, trimiţând scrisori lui Banting şi MacLeod, Fundaţiei Nobel, Academiei de Ştiinţe din Paris şi, în final, colegului său, Maurice Arthus, profesor de fiziologie la Laussane. Nu este de mirare că de la canadieni Paulescu nu a primit nici un răspuns. Din răspunsurile celorlalţi însă, rezultă o neaşteptată rezervă în a lua o poziţie privind această problemă spinoasă, care pe baza datelor scrise nu putea fi tranşată decât în favoarea lui Paulescu. Din răspunsul profesorului Arthus reiese limpede atitudinea pe care am comparat-o cu "spălarea pe mâini" a lui Pillat din Pont.

"*Scumpe Coleg,*

Imediat ce am primit scrisoarea prin care-mi cereaţi părerea asupra veritabilului descoperitor al insulinei, am scris prof. Macleod, din Toronto, rugându-l să-mi trimită extrase din lucrările publicate în acest domeniu de el şi şcoala lui.

Colegul nostru mi-a trimis o lucrare destul de voluminoasă având ca titlu "Insulina", publicată în august 1924, în "Medicina", conţinând o primă parte fiziologică scrisă de el şi o a doua, clinică, scrisă de dl. Campbell. Dar n-am primit lucrările publicate în 1922, dincolo de Atlantic; nu posed periodicele în care au apărut, aşa încât nu le cunosc decât din relatări diferite apărute în jurnale de medicină, cărţi de ştiinţă etc.

Astfel încât sunt în posesia comunicărilor d-voastră pe care mi le-aţi trimis, deţin o revistă canadiană scrisă în 1924 şi atât. Este bineînţeles prea puţin pentru a adopta o poziţie categorică, justificată de cunoaşterea tuturor documentelor necesare, având într-u câtva aparenţa unei decizii judiciare.

Veţi înţelege, aşadar, rezerva pe care trebuie să mi-o impun pentru a nu fi considerat ca imprudent.

Acesta este şi motivul pentru care nu v-am răspuns mai curând. Acesta este motivul pentru care n-aş fi în stare să vă răspund astăzi.

Sunt foarte nemulţumit; aş fi fost fericit să vă fac dreptate, să vă aduc o mărturie a simpatiei ce vă port.

Credeţi-mă, scumpe coleg, al d-voastră devotat,

Maurice Arthus".

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 38

PROBLEMELE PSIHO-SOCIALE ALE DIABETICULUI

38.1. Introducere

Diagnosticarea unei boli cronice constituie o experienţă stresantă pentru orice pacient. Diabetul este perceput de marele public ca o boală ce ascunde numeroase necunoscute şi pericole, aruncând pacientul într-o incertitudine privind numeroase aspecte ale vieţii. Incertitudinile derivă din semnalele contradictorii venite atât din masa pacienţilor diabetici, cât şi din mass-media şi uneori chiar din partea personalului medical. Unele dintre aceste semnale sunt excesiv de pesimiste, în timp ce altele sunt de un optimism nu suficient de bine justificat. Primele derivă din contactul cu complicaţiile cronice ale diabetului: orbire, amputaţie sau insuficienţă renală. Viziunea optimistă rezultă din contactul cu diabeticii vârstnici, care au reuşit să supravieţuiască fără complicaţii, purtând diabetul o perioadă de 30-40 sau chiar 50 de ani.

Factorii importanţi pentru reacţia psihică şi comportamentală faţă de diabet sunt: tipul de personalitate şi capacitatea de adaptare la situaţia nou creată de boală şi rigorile ei; mediul social (familie, colegi de şcoală sau de serviciu, prieteni) şi personalul medical.

38.2. Reacţia iniţială la aflarea diagnosticului (243, 244, 245)

Modul în care pacientul reacţionează în momentul diagnosticării diabetului variază mult, în funcţie de vârsta de debut şi circumstanţele în care boala a fost descoperită: întâmplător la pacienţii asimptomatici; datorită prezenţei simptomelor clinice clasice, ori a apariţiei complicaţiilor diabetice, acute sau cronice. Patru situaţii diferite pot sintetiza numeroasele variante posibile:

(1) Diagnosticul diabetului zaharat insulino-dependent la un copil sub vârsta şcolară, situaţie în care principala reacţie se înregistrează în sânul familiei. Reacţia negativă a copilului este mai mult de ordin fizic (teama de

Scanned with OKEN Scanner

"înţepătură") decât de natură psihică profundă. Dimpotrivă, reacţia părinţilor este în primul rând reacţie psihică. ¥n cazuistica noastră 70% din părinţi acuză un sentiment de disperare sau de deznădejde, care este foarte violentă dacă unul din părinţi are diabet insulino-dependent. Sentimentul de vinovăţie domină tabloul ("mai bine nu-l făceam"; "este vina mea", "este un blestem" etc.). Reacţia este mai atenuată dacă diabetul lipseşte din familie sau din anturajul apropiat.

(2) Diagnosticul diabetului zaharat insulino-dependent apărut în adolescenţă sau în perioada şcolarizării. La aceşti pacienţi, cel mai adesa se înregistrează sentimentul de revoltă, furie, neacceptare, ruşine faţă de colegi etc. Reacţia părinţilor este dublă: cea *aparentă*, prin care încearcă să susţină moralul copilului aflat într-o dificultate majoră, şi cea *reală*, uneori ascunsă cu grijă în faţa copilului, dar mărturisită deschis atunci când discută problema numai cu medicul. Neliniştea, teama de viitor legată de statutul social (mai ales cel al posibilităţii întemeierii unei familii sau a împlinirilor profesionale) sunt principalele elemente ale acestei reacţii.

(3) Diabetul zaharat al tânărului adult, instalat după vârsta de 25-30 ani, adică după ce şi-a întemeiat o familie, are studiile terminate şi este deja încadrat în muncă. La aceşti pacieţi reacţia este incomparabil mai mică şi aproape neglijabilă, dacă tipul de diabet este insulino-independent. Cele mai negative reacţii survin la persoanele a căror poziţie profesională depinde de "imaginea" pe care factorii de decizie din instituţie ar putea-o avea faţă de prezenţa bolii. Mulţi pacienţi din această categorie preferă să-şi ascundă boala, fapt care ar putea avea efecte nedorite asupra calităţii îngrijirii afecţiunii.

(4) Diabetul zaharat insulino-dependent al adultului şi al vârstnicului perceput ca un handicap major. După vârsta de 60 de ani şi în special la persoanele la care boala a fost descoperită întâmplător, reacţia este mult mai atenuată.

38.3. Consecinţele psihice imediate (243, 245, 416; LP: 92, 94, 199)

Contactul unui diabetic recent descoperit cu pacienţi prezentând complicaţii diabetice severe poate naşte două tipuri de răspuns:

(1) Primul este acela de depresie la gândul inevitabilităţii apariţiei unor invalidităţi viitoare. Imaginea apocaliptică a bolii ar putea fi declanşată de încercarea de a invoca aceste complicaţii ca argument în "motivarea" pacientului pentru a adera la programul de tratament. Rareori un astfel de tip de educaţie, bazat pe "exemple negative", dă rezultatul scontat. La persoanele vulnerabile psihologic el poate avea un efect dezastruos;

Scanned with OKEN Scanner

(2) Cel de-al doilea se bazează pe punerea în prim plan a "exemplului pozitiv" oferit de diabeticii care au supravieţuit fără complicaţii majore mai multe decenii, afirmându-se plenar în plan social sau atingând performanţele unei celebrităţi în domeniul lor (actori, artişti, oameni de ştiinţă, oameni de cultură etc.). Construirea programului de educaţie pe această bază este cea mai potrivită şi asigură cele mai bune rezultate.

38.4. Consecinţele psihice tardive (243, 416; LP: 99, 103, 121, 133)

Cu timpul, de regulă după mai mult de 10 ani de evoluţie a diabetului, tulburările psihologice care apar se pot încadra în două mari categorii:

(1) Cele de tip *anxietate*, întâlnite în special la pacienţii insulino-trataţi. Obiectul anxietăţii este reprezentat fie de pericolul survenirii unei *hipoglicemii* neprevăzute, fie de apariţia unei complicaţii cronice inevitabile;

(2) Cele de tip *depresiv*, întâlnite la pacienţii care se confruntă deja cu unele complicaţii cronice, precum impotenţa la bărbaţii tineri, câştigul necontrolat în greutate la femeile tinere, instalarea unei perioade de instabilitate a bolii greu de controlat etc. În cazuri extreme, probabil pe un teren psihotic, depresia poate duce la suicid. Pe parcursul a 50 de ani, în cazuistica Centrului de Diabet din Bucureşti au fost înregistate 41 de asemenea cazuri.

Trebuie menţionat, totuşi, că tulburările psihice nu se întâlnesc mai frecvent la diabetici decât în alte afecţiuni cronice.

O serie de factori adiţionali participă la inducerea unor tulburări psihice: dificultăţile economice, educaţia deficitară, şomajul, singurătatea, consumul de alcool sau de droguri, etc.

În fine, unele tulburări psihiatrice pot fi facilitate de personalul medical lipsit de tact şi de metodă de educaţie, prin impunerea unor restricţii ilogice privind dieta, insulino-terapia şi conducerea auto, imprimând sentimentul "privării de libertate", de insecuritate şi chiar de invaliditate.

38.5. Diabetul ca boală a familiei (459, 485, 486; LP: 103, 126)

Mai mult decât pentru alte afecţiuni diabetul implică o puternică componentă socială. Ea decurge din nevoile specifice ale diabeticului care încearcă să rămână o persoană activă, încadrată în muncă, lipsită de

Scanned with OKEN Scanner

discriminări şi scutită de povara costurilor mari reclamate de o îngrijire corespunzătoare a bolii.

Odată cu pacientul, de cele mai multe ori, familia trebuie să-şi însuşească unele tehnici medicale "sacre", precum injecţia, determinarea glicemiei şi glicozuriei cu interpretarea valorilor, întocmirea unei diete conform unor calcule precise, luarea unor decizii în faţa unei hipoglicemii sau a decompensării cetoacidotice, interpretarea unei "stări de rău" etc.

Printre modelele de relaţie părinte-copil putem distinge două extreme: independenţa sau dimpotrivă, totala dependenţă a copilului/adolescentului faţă de părinţi, care se poate prelungi până târziu, la vârsta adultă. Ambele au părţile lor negative. Găsirea soluţiei optime între aceste extreme depinde de interacţiunea medic-familie-pacient.

Relaţiile din mediul familial sunt fundamentale pentru evoluţia psihică a pacientului. Raportul dintre soţ şi soţie poate fi influenţat în mod negativ în special când afectat de boală este bărbatul. Tânăra diabetică poate suferi de teama naşterii unui copil ce va moşteni boala, iar bărbatul de posibila instalare precoce a impotenţei. Relaţia soţ-soţie influenţează în mod decisiv aderenţa pacientului diabetic la programul de tratament. Moartea partenerului de viaţă produce o gravă bulversare în viaţa diabeticului, care acuză puternic dispariţia sentimentului de securitate pe care ţi-l conferă prezenţa şi ajutorul partenerului de viaţă.

38.6. Diabetul ca boală a societăţii (415, 459; LP: 92, 94, 126)

Deşi prevalenţa diabetului este situată, în general, între 3 şi 6% din populaţia generală, fondurile consumate de această boală din bugetele de sănătate ale diferitelor ţări se înscriu între 5 şi 9%. De exemplu în SUA, diabetul cunoscut reprezintă 4,5% din populaţie, iar consumul din bugetul de sănătate este de 14,6%.

Principalul cost al diabetului rezultă din spitalizările datorate complicaţiilor cronice. Din 1000 diabetici, 150 sunt spitalizaţi într-un an pentru o astfel de complicaţie, faţă de numai 50 suferind de alte afecţiuni. În medie, pentru întreaga populaţie diabetică se înregistrează 5 zile spitalizare/pacient/an.

Costurile pacienţilor au fost împărţite în trei catetgorii: (a) costurile "mici", înregistrate la diabeticii fără complicaţii; (b) costurile "medii", înregistrate la diabeticii cu complicaţii incipiente şi (c) costurile "mari", înregistrate la pacienţii cu complicaţii cronice majore precum retinopatia (ce

Scanned with OKEN Scanner

necesită tratament cu laser), insuficienţă renală cronică (ce necesită dializă), pacienţi cu infarct miocardic sau accident vascular cerebral, etc. (fig. 38.1)

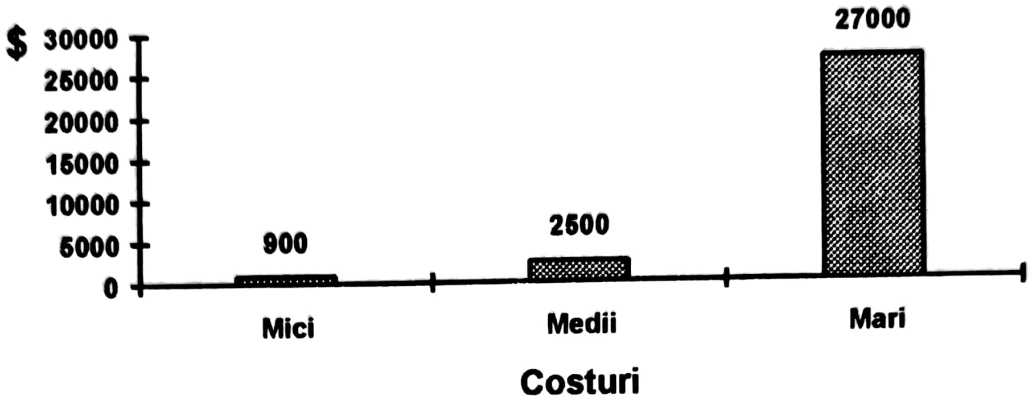


Fig.38.1. *Disribuţia costurilor pentru diabet în funcţie de absenţa complicaţiilor, prezenţa complicaţiilor incipiente sau a celor severe. În SUA, la o medie a costului diabetului de 3000$/pacient/an costurile mici sunt de numai 900$, cele medii sunt de 2500$, iar cele mari de 27000$.*

Rezultă deci că unul din obiectivele majore ale diabetologiei moderne este acela al prevenirii cu orice preţ a complicaţiilor cronice, obiectiv care trebuie să rezulte nu numai din considerentele de ordin umanitar pe care se bazează medicina, cât şi din raţiuni economice. Din păcate, presiunea la care este supus corpul medical în cazurile disperate, duce adeseori la intervenţii costisitoare, lipsite de logică medicală şi fără şansă de rezultat favorabil. Trebuie înţeles că aceste costuri "gratuite" amputează drastic rezervele financiare care ar trebui oferite pacienţilor recent descoperiţi, cu ajutorul cărora s-ar putea să se prevină instalarea complicaţiilor cronice ireversibile. De exemplu, costul zilnic al unei dialize cronice echivalează cu costurile autocontrolului glicemic a 100 de pacienţi pe timp de un an de zile !

În lumina acestor date, obiectivele diabetologiei moderne pot fi enunţate astfel:

1. Reducerea costurilor prin alocarea mai eficientă a resurselor financiare disponibile.

2. Îmbunătăţirea accesului tuturor diabeticilor la îngrijirea medicală cea mai bună pentru boala lui.

3. Atragerea pentru îngrijirea acestei boli nu numai a resurselor *guvernamentale* (totdeauna subdimensionate), dar şi a unor surse *neguvernamentale*.

Scanned with OKEN Scanner

4. Susţinerea cercetării diabetologice, atât clinice cât şi fundamentale, aceasta din urmă, deşi lipsită la prima vedere de aplicare practică, putând duce la progrese tehnice importante, aşa cum s-au dovedit a fi tehnica determinării hemoglobinei glicozilate sau a autocontrolului glicemic.

38.7. Răsunetul psihosocial al complicaţiilor cronice (LP: 166)

Prin rigorile suplimentare pe care le reclamă, instalarea unei complicaţii cronice reprezintă un nou prag psihologic în viaţa pacientului diabetic. Acest nou prag este cu atât mai dificil de surmontat cu cât gradul de cultură este mai mare. Evident, semnificaţia diferitelor complicaţii cronice este şi ea diferită.

Afectarea renală şi, în special, instalarea insuficienţei renale cronice ameninţă concret viaţa pacientului în termeni temporali precişi: 10 ani, 5 ani, 1 an. Hemodializa şi dializa peritoneală oferă în prezent medicului un argument valoros pentru sprijinul moral al pacientului, chiar dacă beneficiul medical concret este relativ modest. Totuşi, lipsa de rigoare în selectarea cazurilor pentru un program de dializă cronocă riscă obţinerea unui foarte slab raport cost/eficienţă.

Pierderea vederii reprezintă o invaliditate majoră, indiferent de vârsta la care ea apare. Pacientul devine un dependent social. În cazuri foarte rare (mai ales la persoanele instruite) pot fi găsite resursele interioare pentru însuşirea alfabetului Brille sau pentru desfăşurarea unei activităţi practice. În multe ţări, asociaţia nevăzătorilor beneficiază de o atenţie deosebită, întrucât capacitatea intelectuală şi creativă a acestor persoane rămâne intactă;

Disfuncţia erectilă reprezintă la vârsta tânără o problemă care capătă în unele cazuri dimensiunile unei invalidităţii comparabile cu pierderea vederii. Complicaţi poate sta la baza deteriorării relaţiei bărbat-femeie şi poate duce chiar la divorţ. Intervenţia chirurgicală de implantare a unei proteze peniene pare să aibă mai mulţi adepţi în Statele Unite ale Americii decât în Europa.

Amputaţia reprezintă o complicaţie evitabilă, dar totuşi frecventă şi invalidantă. Invaliditatea este resimţită mai puternic de persoanele vârstnice care nu mai au forţa adaptării la noua condiţie. O proteză funcţională poate oferi la vârste relativ tinere (50-60 ani) posibilitatea continuării unei vieţi active.

Neuropatia diabetică în formele ei extreme: hiperalgică (dureri intense în membrele inferioare), digestivă (diaree nocturnă), vezicală (vezica neurogenă) sau gastrică ("gastroparezis diabeticorum") scad drastic

Scanned with OKEN Scanner

calitatea vieţii acestor bolnavi atât prin suferinţa propriu-zisă, specifică complicaţiei în cauză, cât şi prin agravarea dezechilibrului metabolic.

38.8. Aderenţa pacientului la programul de tratament

Programul de tratament include dieta, activitatea fizică, autocontrolul glicemic şi tratamentul insulinic sau cu antidiabetice orale.

Aderenţa scăzută a unor pacienţi la rigorile programului de tratament se datoreşte intervenţiei următorilor factori: probleme de ordin psihologic (comportament lipsit de instinct de autoconservare) sau chiar psihiatric (bulimie sau anorexie nervoasă, de exemplu); conflicte familiale sau profesionale; dificultăţi de înţelegere; capacitate scăzută de a se adapta la condiţiile noi de viaţă, mai ales în perioadele dificile (restructurări, disponibilizări de personal etc.).

La aceşti factori, mai mult sau mai puţin subiectivi, se adaugă uneori dificultăţile de interpretare corectă de către pacient a unei hipoglicemii sau a unei hiperglicemii, cu consecinţe negative asupra deciziei de ajustare terapeutică.

Teama de câştig în greutate poate fi (în special la femeile tinere) un important element de refuz al tratamentului intensificat cu insulină, care presupune un aport alimentar suplimentar în frecventele episoade hipoglicemice.

Teama (sau chiar fobia) faţă de hipoglicemie reprezintă principalul obstacol în obţinerea unui "control metabolic strâns", aşa cum prevăd regimurile insulinice intensificate.

38.9. Impactul biologic al intervenţiilor educaţionale şi psihologice (293, 459; LP: 103, 121, 126, 127, 133, 166)

Ameliorările unor indicatori ai calităţii controlului metabolic (greutate, HbA1c, glicemie, lipide plasmatice etc.) după intervenţiile educaţionale sau comportamentale (modificarea stilului de viaţă) sunt modeste şi limitate în timp (dispar după 6-12 luni). De aceea afirmaţia poate fi valabilă pentru grupele de pacienţi care beneficiază deja de o instruire sistematică. ¥n aceste cazuri reîmprospătarea programelor de educaţie poate fi de o oarecare utilitate.

Efectele programelor de educaţie sau de modificare a conduitei de tratament folosind mijloace superioare (autocontrol, sisteme moderne de injectare a insulinei, regim mai fiziologic pentru insulino-terapie) s-au dovedit a fi net superioare. Concluzia rezultă clar din studiul Bucureşti-Düsseldorf (1984-1986) care, alături de "Seminarul privind educaţia

Scanned with OKEN Scanner

diabeticului" (1982), reprezintă un reper important în istoricul educaţiei diabetologice la noi în ţară.

38.10. Indicatorii privind calitatea vieţii pacientului diabetic (415, 459, 456; LP: 126, 127, 133, 166)

Impactul diabetului asupra calităţii vieţii se referă la percepţia individuală a efectelor bolii privind starea de bine, de confort, de siguranţă sau de satisfacţie privind îngrijirea medicală.

Un program terapeutic rigid, cu numeroase restricţii în regimul de viaţă (în special privind alimentaţia) poate induce sentimentul de frustare, de îngrădire sau interdicţie, care scade aderenţa la program şi afectează starea de bine.

Lipsa autocontrolului poate permanentiza senzaţia de insecuritate conferită de posibila decompensare hiper sau hipoglicemică. Teama survenirii unei hipoglicemii la serviciu în prezenţa colegilor (echivalând cu etichetarea mărturisită sau nu a unui grad de handicapare profesională), poate crea un grad permanent de disconfort psihic.

Lipsa compensării unor costuri medicale (testele pentru autocontrol, seringile, unele medicamente costisitoare) sau absenţa unor produse alimentare specifice (în special dulciurile pentru copii), poate induce, prin comparaţie cu situaţia existentă în ţările mai dezvoltate, sentimentul frustării de un drept pe care alţi diabetici îl au.

În fine, un tratament intensificat cu insulină, după modelul excesiv mediatizat al studiului american DCCT, poate dezorganiza cursul normal al vieţii, inroducând interferenţe cu viaţa familială sau cu cea profesională.

Datele existente în delicatul domeniu al aprecierii calitaţii vieţii sunt lipsite de relevanţă ştiinţifică. Situaţia se datoreşte absenţei unor instrumente obiective specifice acestui domeniu. Chestionarele psihologice (chestionarul stării de bine, inventarul Beck pentru depresie, chestionarul DSM etc.) nu s-au dovedit potrivite pentru aprecierea specificităţii impactului pe care o boală precum diabetul o are asupra componentelor ce alcătuiesc starea de bine. Aceste neajunsuri par să fi diminuat prin alcătuirea unor chestionare mai specifice, precum "Diabetes Quality of Life" folosit în studiul DCCT, care prezintă totuşi dificultăţi de completare şi interpretare, limitând mult valoarea scorurilor obţinute.

De o utilitate mai mare pot fi chestionarele destinate evaluării impactului pe care modificările majore de tratament (număr mai mare sau mai mic de injecţii; dispozitive mai sofisticate de administrare a insuliniei, trecerea de pe tratament oral pe insulină etc.) îl au asupra confortului psihic şi siguranţei pacientului.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 39

COSTURILE ECONOMICE ŞI SOCIALE ALE DIABETULUI

39.1. Introducere (422)

Pentru a înţelege decalajul existent între îngrijirea diabetului zaharat în ţara noastră şi cea din alte ţări, trebuie să spunem că răul funadamental porneşte de la faptul că România se află pe ultimul loc din Europa în privinţa fondurilor alocate pentru sănătate. Dacă în SUA acestea reprezintă 12% din Produsul Intern Brut, iar în ţările vest-europene se situează între 6-9%, la noi el abia atinge 2-3% ! În majoritatea ţărilor diabetul consumă 6-9% din aceast buget, în timp ce la noi el nu depăşeşte 4%.

Prin preţul îngrijirii corespunzătoare a bolii (insuline, tratament oral, teste de autocontrol, seringi etc.) dar mai ales prin costul ridicat al complicaţiilor cronice, diabetul poate fi considerat ca una dintre cele mai costisitoare boli. Cea mai mare parte a acestor costuri o suportă (sau ar trebui să o suporte) statul. Lipsa sistemului asigurărilor de sănătate scade mult eficienţa cu care sunt folosite fondurile, adeseori gestionate în mod necorespunzător.

O mare parte din costurile diabetului sunt suportate de către pacient. Unele sunt legate de dietă, de controalele medicale regulate, de tehnologia necesară autocontrolului etc.

Costurile generale se împart în două categorii: cele directe (denumite şi medicale) şi cele indirecte (denumite şi ne-medicale). Costurile *directe* cuprind: consultaţiile, spitalizările, transportul, medicamentele specifice, testele de autocontrol, materialele specifice (seringi, pompe, penuri etc.), vizitele la domiciliu, tehnicile de recuperare şi altele. Costurile *indirecte* cuprind: pierderi de producţie (spitalizări, concedii, jumătăţi de normă, învoiri etc.); costuri intangibile: suferinţele care scad calitatea vieţii, taxe de asociaţie, educaţie, costurile nerambursate (cele legate de alimentaţie, de tratamentul unor complicaţii cronice etc.).

Întrucât complicaţiile cronice ale diabetului reclamă intervenţii medicale de mare performanţă (tratament cu laser, dializă extrarenală, chirurgie vasculară etc.), costurile diabetului sunt cu atât mai mari cu cât durata de evoluţie a bolii este mai îndelungată. Aşa se explică de ce în ţările foarte dezvoltate, diabetul reprezintă una din bolile cu cel mai mare consum

Scanned with OKEN Scanner

de servicii medicale. În 1994 în SUA numai costurile directe ale diabetului au atins cifra (astronomică pentru noi) de 92 miliarde dolari !

Asistenţa medicală a diabetului în ţara noastră poate fi considerată ca nesatisfăcătoare, aşa cum este asistenţa generală şi pentru alte afecţiuni. Totuşi, comparativ cu fondurile alocate ea poate fi considerată bună, adică având un raport cost-eficienţă ridicat. Elementul cel mai pozitiv al acestei asistenţe a constat în concentrarea eforturilor de îngrijire a diabeticilor în jurul Centrelor Judeţene de Diabet. Chiar în condiţiile în care numai 1/3 din diabetici sunt cunoscuţi şi înregistraţi, numărul pacienţilor aflaţi sub îngrijirea unui singur medic este de circa 3000. Pentru ca aceşti pacienţi să poată fi văzuţi lunar (aşa cum se recomandă), numărul zilnic al consultaţiilor pentru un medic ar trebui să fie 150 !

Datele culese de noi din teritoriu conduc la concluzia că, în prezent, timpul alocat pentru consultaţia curentă a unui bolnav este de circa 5-7 minute, timp în care trebuie eliberată şi reţeta, de multe ori fără ajutorul unui cadru medical mediu. Această situaţie contrastează cu timpul alocat în alte ţari pentru consultaţia unui diabetic cunoscut, care este de 10-20 minute, adică dublu faţă de cel alocat la noi. Acest lucru se datoreşte absenţei aproape totale a medicului de medicină generală în îngrijirea diabetului la noi în ţară, în timp ce în SUA sau Anglia 80% din asistenţa medicală a diabetului se desfăşoară în serviciile de medicină generală. Alinierea ţării noastre la conduita recomandată de OMS trebuie să conducă la regândirea sistemului de îngrijire a pacienţilor diabetici, în care vor trebuie să-şi găsească un loc bine definit atât medicii pediatri (pentru diabetul copilului şi adolescentului), cât şi medicii de medicină generală (pentru depistarea diabetului şi îngrijirea pacienţilor cu tip 2 de boală fără complicaţii majore).

O etapă importantă în creşterea calităţii îngrijirii diabetului a constituit-o întocmirea "Programului Naţional de Diabet"(1986), care a adus o coerenţă în acţiunile ce privesc organizarea asistenţei medicale a diabeticilor. Obţinerea gratuităţii pentru asistenţa medicală din spitale şi serviciile ambulatorii, precum şi pentru medicaţia antidiabetică specifică a fost unul din obiectivele acestui program. De menţionat că liniile directoare ale programului naţional de diabet au fost identice cu cele stabilite ulterior, în anul 1989, prin declaraţia comună OMS/IDF de la St. Vincent, la a cărui concepere am participat ca delegat al României.

39.2. Implicaţiile sociale ale diabetului (130, 165, 197; LP:103)

a) *Pentru preşcolari* - problemele ridicate de diabet afectează în primul rând familia, care trebuie să asigure integral supravegherea desfăşurării programului de tratament;

Scanned with OKEN Scanner

b) *Pentru elevi şi studenţi* - responsabilitatea principală cade în sarcina pacientului, dar trebuie să participe şi personalul din învăţământ (învăţător, profesor). Colegii de şcoală trebuie să fie încunoştinţaţi asupra posibilei apariţii a unei hipoglicemii şi asupra modului cum poate fi ea combătută. Precauţiile pentru orele de sport, pentru vizitele la muzee sau excursie în ţară trebuie să vizeze respectarea orelor de tratament şi a meselor regulate. Diabeticul nu trebuie totuşi, înconjurat cu atenţie excesivă, întrucât aceasta ar putea creşte sentimentul de "diferit de ceilalţi" pe care îl resimte bolnavul;

c) *Perioada orientării profesionale* - este importantă pentru alegerea unei profesii care să corespundă cât mai mult atât aspiraţiilor individuale cât şi rigorilor pe care boala le presupune;

d) *Căsătoria* - reprezintă o dificilă problemă pentru orice diabetic a cărui boală a debutat în copilărie sau în adolescenţă. Partenerul trebuie încunoştinţat asupra tuturor rigorilor pe care le impune îngrijirea bolii, precum şi asupra posibilelor probleme medicale ce pot surveni după căsătorie: pierderea sarcinii la femeia diabetică; impotenţa la bărbat, posibilitatea apariţiei unor complicaţii cronice. Partenerul de viaţă trebuie să accepte sprijinul pentru îngrijirea bolii, condiţiile unei posibile discriminări la locul de muncă, costurile suplimentare ale bolii.

e) *Probleme legate de şcolarizare şi profesie* - Nici o instituţie de învăţământ sau cercetare nu este interzisă pacientului diabetic. Totuşi, în orientarea profesională a copilului, adolescentului sau a tânărului diabetic, aceştia vor fi orientaţi către profesii intelectuale sau care nu presupun o activitate fizică foarte mare sau un program de lucru impredictibil (militari de profesie, de exemplu). Vor fi evitate numai profesiile legate de siguranţa circulaţiei sau cele în care, în caz de hipoglicemie, există riscul unor accidente de muncă.

39.3. Permisul de conducere auto (LP: 144)

Diabeticul, atât cel insulino-independent cât şi cel insulino-dependent, fără complicaţii cronice severe (în primul rând retinopatie cu afectarea vederii) poate obţine permis de conducere auto, pentru uzul personal. Profesiunea de şofer însă, în special pentru autovehicule grele, de orice fel, este interzisă. Când boala apare la un şofer profesionist folosind maşini sau utilaje grele, se impune schimbarea profilului de muncă. Precauţiile diabeticului care conduce autoturismul personal sunt redate în Anexa 7.

Scanned with OKEN Scanner

39.4. Activitatea profesională (LP: 105, 178)

Mulţi diabetici îşi desfăşoară activitatea fără a beneficia de scutiri sau de concedii medicale mai numeroase decât ale colegilor lor. Pentru respectarea programului de tratament conducerea intreprinderii trebuie să asigure neînsemnatele abateri de la conduita generală, în special în privinţa respectării orarului meselor. Solicitările la activităţi peste program trebuie evitate.

Trebuie totuşi menţionat că un grad de discriminare se întâlneşte peste tot în lume vis-a-vis de pacienţii diabetici. Rata de şomaj este mai mare printre ei, iar refuzul de angajare a unei persoane ce-şi declară boala este mult mai mare (67% în datele noastre) faţă de cel ce nu şi-o declară (de numai 37%).

39.5. Scutirea de impozit (LP: 105, 219)

Pacientul diabetic nu trebuie inclus în categoria persoanelor *handicapate*, deşi facilităţile pe care le presupune acest statut ar trebui extinse şi la diabetici, datorită costurilor mari de îngrijire a bolii.

39.6. Asigurările sociale (LP: 121, 219)

Datorită progreselor remarcabile înregistrate în urmărirea şi controlul bolii, prin care complicaţiile cronice pot fi prevenite şi durata de supravieţuire apropiată de cea a persoanelor nediabetice, în multe ţări, (în condiţii contractuale precise), pacientul diabetic poate beneficia de contractul de asigurare. O astfel de atitudine va preveni tentaţia dabeticului de a nu-şi declara boala.

39.7. Organizaţiile neguvernamentale (LP: 133)

Ca peste tot în lume, şi la noi în ţară (după 1989), au luat fiinţă organizaţii ale diabeticilor care promovează interesele specifice ale acestor pacienţi şi acţionează în sensul rezolvării operative a unor probleme comune: procurarea de materiale medicale şi de alimente la preţuri convenabile; publicarea materialelor informative sau a revistelor asociaţiei; desfăşurarea unor acţiuni cu caracter educativ; susţinerea legislaţiei care să protejeze pacientul diabetic de discriminări etc.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul **40**

INFORMATICA DIABETOLOGICĂ

40.1. Societatea informaţională (464; LP:140, 197, 200, 201)

Acest tip de societate defineşte o nouă etapă în istoria umanităţii, în care folosirea "tehnicii de calcul" (a computerelor) a înzecit randamentul multor sectoare ale vieţii economice, sociale, industriale şi, mai ales, financiare. În ţările dezvoltate din punct de vedere tehnologic, aportul informaticii în sectorul medical a apărut mult mai târziu şi a avut ca prim domeniu de aplicare sectorul administrativ (adică de gestionare mai uşoară a imenselor surse de bani cheltuite pentru sănătate). Ulterior însă, el s-a extins şi la activitatea medicală propriu-zisă, adică în perimetrul destul de strâmt existent între medic şi pacient.

Dilema opţiunii pentru informatică ia în calcul 3 mari probleme:

(1) Dezumanizarea actului medical prin înlocuirea din ce în ce mai mare a medicului de către calculator;

(2) Riscul de compromitere a "secretului medical" datorită dificultăţilor de a păstra confidenţialitatea datelor;

(3) Riscul pierderii informaţiilor datorită incapacităţii multor medici de a opera în mod corespunzător cu un calculator.

Fără ca aceste probleme să fi fost complet rezolvate, se poate afirma că dezvoltarea unei societăţi în acord cu criteriile de progres general acceptate, va depinde în cea mai mare măsură de folosirea acestui eficient mijloc de *comunicare interactivă*. Atât obţinerea datelor cât şi transferul informaţiilor proprii către alte destinaţii presupune executarea unor manevre precise de comandă a calculatorului. Este vorba de o tehnologie nouă, de un limbaj de comunicare nou şi de un sistem de operare specific. Învăţarea acestei noi "specialităţi" cere timp, dedicaţie şi mai ales, motivaţie. Poate acesta este motivul pentru care aderenţa la noua tehnologie este mai mare printre cei tineri decât printre cei vârstnici. Evident, cu excepţiile de rigoare.

40.2. Domeniile de aplicare medicală (464, 486; LP: 197, 198, 200, 203, 204, 208, 214, 217, 228)

(a) *Cercetarea medicală de vârf* - a fost prima care a beneficiat (indirect) de tehnologia informaţională (IT - "Information Technology"),

Scanned with OKEN Scanner

întrucât întreaga aparatură medicală are încorporată în ea tehnică de calcul. Imagistica modernă (tomografia computerizată, tomografia în rezonanţă magnetică sau în emisie de pozitroni, tomodensitometria, ecografia etc.) precum şi aparatele pentru determinări biochimice, funcţionează pe baza unor programe informatice.

Tehnologia informaţională a fost folosită însă şi direct, prin realizarea unor "programe speciale" destinate culegerii, stocării şi prelucrării automate a unor semnale biologice preluate de la pacienţi. În Laboratorul de Electrofiziologie pe care l-am înfiinţat împreună cu ing. S. Prună în 1985, am dezvoltat mai multe asemenea programe destinate analizei unor semnale electrofiziologice, culese neinvaziv cu ajutorul electrozilor de suprafaţă. Semnalele sunt prelucrate automat şi redate, în final, sub forma unui buletin cuprinzând unii indicatori neurofiziologici sau cardio-circulatori destinaţi diagnosticării şi stadializării complicaţiilor nervoase şi angiopatice ale diabetului. Astfel de aplicaţii au fost dezvoltate în numeroase centre din lume, numărul lor fiind de ordinul miilor sau zecilor de mii.

Domenii interesante sunt legate de modelarea şi simularea unor procese biologice complexe precum şi de prelucrare a imaginilor (Fig. 40.1).

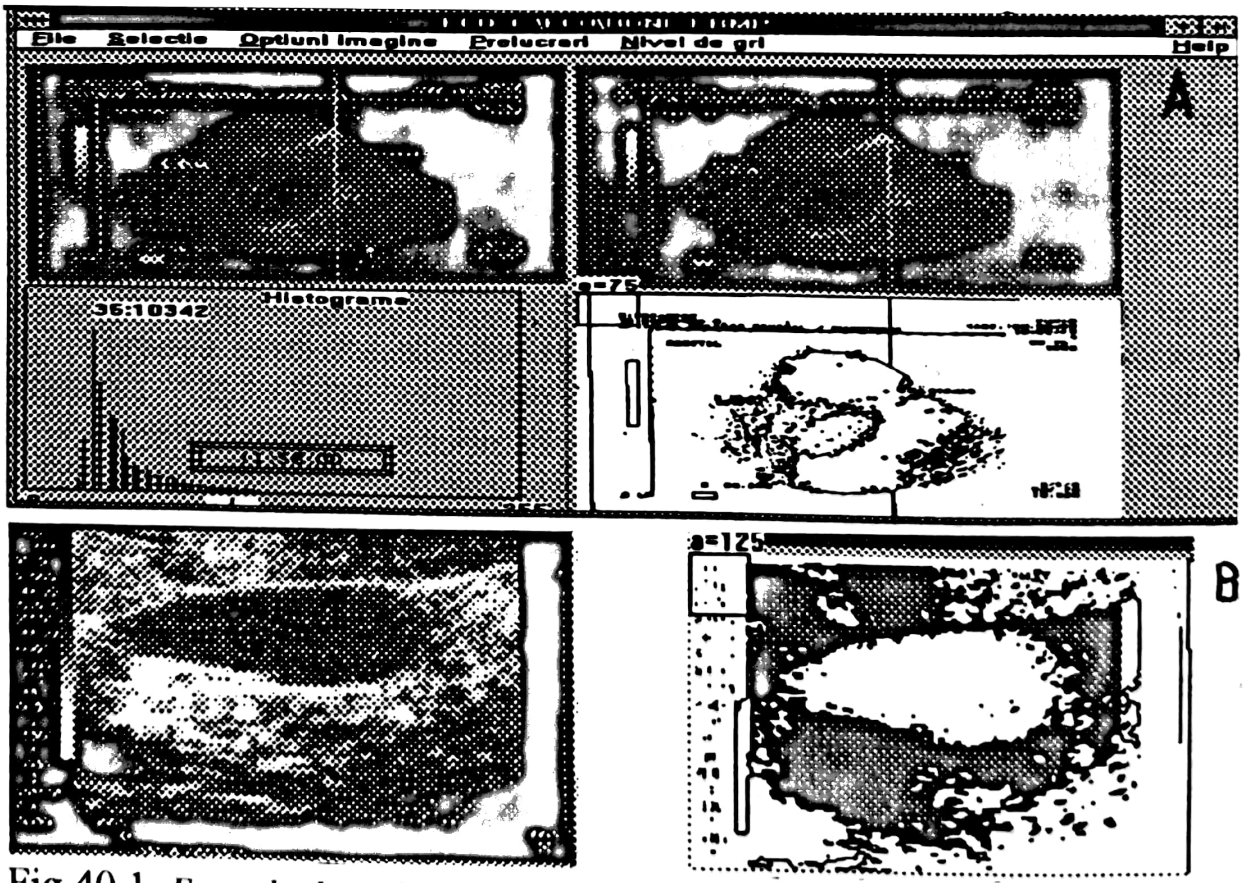


Fig.40.1. *Exemplu de prelucrare a imaginii ecografice a pancreasului: A.Faza de detecţie de contururi şi B. Identificarea formei detectate*

Scanned with OKEN Scanner

Un exemplu de utilizare a tehnicii de calcul în cercetarea fundamentală este programul "Genomului Uman", având ca obiect cartografierea celor circa 100.000 de gene existente în cele 23 perechi de cromozomi (unde sunt arhivate informaţiile privind structura şi arhitectura tuturor componentelor organismului uman). "Citirea" miliardelor de litere şi cuvinte ale codului genetic nu ar fi fost posibilă fără ajutorul "robotronilor", acele dispozitive concepute pentru a executa automat şi neîntrerupt, cu o precizie maximă şi cu o viteză foarte mare, miliardele de operaţiuni pentru a căror efectuare manuală ar fi fost nevoie de câteva sute de ani. Se pare că până la sfârşitul acestui mileniu, acest proiect va fi îndeplinit.

(b) Folosirea calculatorului a avut o aplicare mai largă în domeniul *administraţiei serviciilor medicale*, în special în ţările în care funcţionează sistemul asigurărilor de sănătate. Gestionarea fondurilor, calculul prestaţiilor medicale, a costurilor medicamentelor, spitalizărilor, a determinărilor de laborator etc., nu putea fi făcută eficient şi sigur decât folosind acest mijloc tehnologic. Impulsionarea aplicării informaticii în acest domeniu a fost făcută de către cel "de-al treilea partener" (casele de asigurări), care a preluat ingrata relaţie financiară dintre pacient şi medic.

(c) *Asistenţa medicală curentă asistată de calculator* a cunoscut o explozie cu trei decenii în urmă, astfel încât în prezent, în multe ţări, fiecare cabinet medical este dotat cu unul sau mai multe calculatoare, folosite pentru înregistrarea fişelor personale ale pacienţilor aflaţi în evidenţă, introducând toate datele clinice şi paraclinice culese la fiecare consultaţie. Iniţial, această activitate a avut loc nesistematizat, fiecare medic adoptând un "program" propriu de lucru.

A urmat apoi procesul de standardizare a fişelor destinate urmăririi unui anumit tip de afecţiune. În acest sens, diabetul a fost considerat ca boala cea mai potrivită pentru o urmărire îndelungată. Certitudinea că diabetul va deveni prima boală cronică informatizată include în ea un sentiment de orgoliu pentru diabetologi, dar şi de responsabilitate faţă de posibilele implicaţii negative ale unui astfel de demers.

40.3. Condiţiile esenţiale ale informatizării diabetului (464, 486; LP: 200, 203, 214)

În prezent, principalele probleme ridicate de informatizarea diabetului, ce urmează a fi soluţionate, sunt reprezentate de:

(a) *Standardizarea* fişelor de înregistrare în vederea schimbului liber al informaţiei şi a interoperativităţii unui centru cu alte centre similare. Pentru pacienţii diabetici cea mai răspândită fişă standard este *"DiabCare Basic Information Sheet"*. Ea a fost propusă de OMS şi este folosită în centrele regionale europene de la München, Copenhaga şi Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

(b) Asigurarea *confidenţialităţii* datelor, condiţie cerută de codul de etică medicală. Este o precauţie esenţială, în condiţiile în care datele culese în diferite unităţi medicale trebuie centralizate, analizate şi comparate între ele. Problema este soluţionată în mod satisfăcator prin codificarea centrelor, prin accesul limitat şi pe bază de cod la datele existente. Cunoscându-ţi propriul cod al centrului, dar nu şi pe cel al celorlalte centre, îţi poţi aprecia comparativ rezultatele, fără a şti însă care sunt cele cu rezultate mai bune şi care sunt cele cu rezultate mai slabe decât ale tale. Sensul analizei comparative constă în creşterea calităţii îngrijirii diabetului, după modelul centrelor cu rezultatele cele mai bune.

(c) Asigurarea *fiabilităţii* şi siguranţei sistemului de operare şi de stocare a datelor. În ideea renunţării la menţinerea datelor şi pe fişe scrise, orice incident sau accident de ordin tehnic poate duce la pierderea iremediabilă a bazelor de date. Sistemele de siguranţă moderne par a fi depăşit şi această problemă.

40.4. Asistenţa terapeutică diabetologică informatizată (464, 486; LP: 140, 197, 200, 201, 203, 208, 214, 215, 229)

Utilizarea calculatorului ca interlocutor pentru ajustarea tratamentului de către pacient la domiciliu, a devenit posibilă odată cu dezvoltarea tehnologiei autocontrolului glicemic. Introducerea valorilor glicemice în computerul personal (sau în mini computerul "de buzunar") este urmată de afişarea mijlocului terapeutic la care pacientul trebuie să recurgă: administrări ale insulinei (cu precizarea dozei); aportul alimentar (cu menţionarea conţinutului de glucide); activitatea fizică (cu specificarea duratei şi intensităţii acesteia).

Avantajele sistemului sunt destul de numeroase: (a) alcătuirea unei baze de date prin: înregistrarea valorilor glicemice determinate, cu data şi ora efectuării lor; înregistrarea şi a altor parametri (aportul glucidic şi proteic; înregistrarea gradului activităţii fizice, a greutăţii, a diurezei, a temperaturii, a tensiunii arteriale etc.); menţionarea perioadelor ciclului menstrual etc.; (b) posibilitatea redării grafice a datelor, cu evoluţia lor în timp şi cu raporturile dintre ele (de exemplu, curba glicemică/aportul glucidic/doza de insulină); (c) obţinerea unei indicaţii terapeutice oferite de programul calculatorului, care să fie adecvată situaţiei parametrilor biochimici şi funcţionali din acel moment; (d) datele cuprinse în memoria calculatorului au o valoare educaţională, atât pentru pacient, cât şi pentru medic care poate urmări logica algoritmului terapeutic oferită de calculator.

Dezavantajele includ: (a) costurile actuale mari ale dispozitivelor (calculatoarele şi perifericele); (b) nevoia unei instruiri care să permită operarea corectă asupra calculatorului; (c) poate avea un efect de "lenevire" a gândirii pacientului, care preia informaţia oferită de calculator în mod

Scanned with OKEN Scanner

automat; (d) aspectele specific umane (teama, supărarea, neliniştea etc.) nu pot fi incluse nici în evaluarea datelor, nici în adaptarea atitudinii terapeutice în funcţie de prezenţa lor; (e) întreruperea neaşteptată a curentului electric în timpul unei activităţi informatizate laborioase, care poate duce la pierderea datelor de la ultima salvare. Situaţia poate fi evitată prin utilizarea unor dispozitive de asigurare a continuităţii sursei electrice; (f) posibilitatea "virusării" calculatorului, ceea ce poate duce la alterarea informaţiei sau la blocarea operării sistemului.

40.5. Supermagistrala informaţională europeană (464)

"Information Superhighway" (Supermagistrala Informaţională) este un proiect care va asigura Europei un sistem de comunicare rapid şi eficient. Comunicare se va face prin *e-mail* (poşta electronică), care operează direct între computerele instalate în diferite colţuri ale Europei sau ale lumii. Se anticipează că, în viitor, sistemul de transmiterea a mesajelor prin fax va dispărea, costurile noului sistem de comunicare fiind mult mai mici. Scăderea costurilor este legată de înlocuirea sistemului actual de transmitere a datelor prin cablurile telefonice, cu sisteme folosind fibre optice, prin care informaţia poate fi transmisă "comprimat", precum semnalele radio. Acestea pot fi culese direct, sau după ce au fost retransmise prin satelit. Pe o singură "linie de lumină" se pot trasmite mult mai multă informaţie decât prin cablul electric. Numărul de frecvenţe folosibile este mult mai mare decât atunci când se foloseşte electricitatea, şi mult mai larg ("Broadband" - bandă largă). Vor putea fi folosite frecvenţe specifice pentru o anumită reţea de calculatoare dedicată unui anumit scop (inclusiv cel medical).

Acest sistem nou este deja operaţional în mai multe studii pilot. Băncile, industria, agenţiile de turism, care au testat sistemul cu rezultate excelente vor impulsiona dezvoltarea şi răspândirea lui. Medicina va fi un mic beneficiar al noului sistem. Receptarea mesajelor se va face în felul în care sunt vizionate programele TV. Ceea ce lipseşte în prezent este componenta de transmitere a mesajelor de la abonat către alţi destinatari. Asigurarea ei va produce în final un fel de televiziune interactivă, în care poţi transmite o conferinţă medicală care are loc în două oraşe diferite, să spunem Bucureşti şi Roma, în cursul căreia la întrebările specialiştilor din Roma pot răspunde "pe viu" cei din Bucureşti, şi invers. Oricare partener din sistem poate transmite texte, tabele, grafice ori înregistrări "în timp real", ca de exemplu un traseu ECG, o imagine tomografică sau efectuarea unei intervenţii chirurgicale de excepţie.

Supermagistrala Informaţională este modelul de realizare a Unităţii Europene în întreaga sa diversitate.

Un program al Uniunii Europene denumit "The NIVEMES network" este destinat asigurării serviciilor de telemedicină şi asistenţei medicale

Scanned with OKEN Scanner

curente (diagnostic şi tratament) destinate unor comunităţi izolate (insule, nave, expediţii) care nu au acces uşor la unităţile medicale de vârf. Perioada de testare (care a început în 1995), este de 3 ani şi va necesita fonduri de 3.000.000 ECU.

40.6. Good European Health Record (GEHR) (464; LP: 200, 208, 214)

Construirea oricărui sistem informaţional transnaţional presupune folosirea unor standarde precise, a unor coduri comune şi a unui "manual de operare" identic. Aceste aspecte sunt abordate în proiectul denumit GEHR, care desemnează sistemul de "bună înregistrare medicală în Europa", o anexă a sistemului "Telematica pentru îngrijirea medicală". Obiectivul său major este acela al creări unei reţele europene de stocare şi accesare a informaţiilor medicale. El ţine seama de dificultăţile comunicării electronice în medii multiple şi având limbi naţionale diferite.

Programul GEHR a apărut ca urmare a extinderii aplicării informaticii de la sistemul administrativ la cel medical direct, vizând aplicarea lui clinică, adică la utilizarea lui în activitatea de zi cu zi a practicianului, care să poată fi exploatată şi în scopul cercetării clinice.

Sistemul de evidenţă pe "SmartCard" (cartele de portmoneu, de tipul celor emise de bănci) prevede înscrierea datelor clinice curente într-un program minuscul încorporat în cartela medicală, pe care pacientul o poartă asupra sa şi unde sunt înregistrate atât determinările biochimice efectuate de el la domiciliu, cât şi rezultatele consulturilor în diferite cabinete medicale.

Sistemul de evidenţă cu destinaţie medicală este dezvoltat pe baza compatibilităţii care trebuie asigurată între modalităţile de operare existente în momentul de faţă în diferite ţări europene. În planificata cartelă *"BlackSeaDiab"* de exemplu, pot fi introduse date la Bucureşti, care pot fi citite când pacientul se află pentru afaceri la Moscova sau Istanbul, sau pentru concediul de odihnă în insula Rodhos. În fiecare din aceste centre, medicul local la care pacientul va apela poate introduce informaţiile de moment în cartela pacientului, informaţii care pot fi transmise şi cabinetului medical de origine al diabeticului (în cazul de faţă, cel din Bucureşti).

Crearea unei arhitecturi logice, aplicabile în diferite ţări europene, trebuie să ţină seama de nivelul economic şi tehnologic existent sau potenţial, să depăşească dificultăţile legate de limbajul diferit şi să corespundă exigenţelor profesionale şi etice. Să nu uităm că esenţa relaţiei dintre medic şi pacient, stabilită în intimitatea unui cabinet, trebuie transmisă în alte centre asigurând în acelaşi timp confidenţialitatea datelor. GEHR promite să asigure aceste condiţii.

Scanned with OKEN Scanner

40.7. Revistele electronice (464)

Informaţia conţinută în cărţi poate fi incorporată în prezent în discurile compact (CD-ROM). Acesta este cel mai mare progres după tipărirea de către Gütenberg (între 1450 şi 1455) a primelor fragmente din Biblie. La scurt timp după introducerea tiparului de către Gütenberg, au for tipărite la Tîrgovişte (pe vremea lui Radu cel Mare), *"Liturghierul"* (1508), *"Octoich-ul"* (1510) şi *"Evanghelierul"* (1512), cu mult înainte ca nouă tehnică să pătrundă în marea majoritate a ţărilor europene. Un destin "geopolitic" nefavorabil însă, ne-a condamnat la izolarea aproape totală tocmai în momentul în care, după 1950, a avut loc revoluţia tehnico-ştiinţifică având ca suport tehnica informaţională. Generaţia actuală are şansa de a recupera o parte din handicapul major pe care condiţia economică moştenită ni l-a transmis.

În ciuda marii facilităţi pe care o oferă obţinerea tratatelor şi revistelor medicale pe CD-ROM-uri sau prin poşta electronică, tipăriturile clasice vor rămâne încă principala sursă de informare curentă individuală. Trebuie menţionat că pentru a obţine informaţia medicală de care ai nevoie, eşti obligat să parcurgi zeci, sute sau mii de fişiere, ceea ce necesită nu numai îndemânare, dar şi timp. Degeaba sunt aduse în memoria PC-ului tău 1000 pagini de text, dacă nu le poţi parcurge şi sintetiza.

O aplicaţie de viitor cu mare eficienţă este obţinerea prin *e-mail* a unei informaţii vitale, de la colegi care lucrează în centre specializate, într-o problemă care te interesează în mod deosebit. Cu metodele tradiţionale, timpul necesar ajungerii informaţiei la tine era de cel puţin un an şi uneori mai mult de 2 ani. Cu noul sistem acest timp se scurtează extrem de mult.

Folosirea tehnologiei informaţionale este accesibilă din acest an pentru principalele reviste diabetologice, care au şi inclus primele informaţii privind modul de obţinere a unor articole dorite.

"Diabetologia" anunţă: servicul Preview al revistelor publicate în Ed. Springer oferă pagini ale cuprinsului şi BiblioAbstracts prin Internet cu câteva săptămâni înainte ca numerele să ajungă la abonat. Ele sunt gratuite. BiblioAbstract-urile sunt disponibile la o taxă anuală mică. Detalii pot fi obţinute trimiţând un mesaj *e-mail* conţinând linia "Help" către "svjps@vax.ntp.springer.de".

În servicul ADONIS pot fi primte copii ale articolelor individuale, obţinute din discuri compacte (CD-ROM) la cerere, trimisă la adresa menţionată anterior.

Totodată aceeaşi revistă primeşte spre publicare lucrări ce vor fi trimise la adresa:

- E-mail: diabetologia@cdc.it

Revistele "Diabetes Care" şi "Diabetes" sunt disponibile pe Internet la adresele: www.diabetes.org/diabetescare şi respectiv www.diabetes.org/diabetes.

40.8. Reţeaua Regional Europeană BlackSeaDiab (LP: 176, 214, 222)

Cea mai amplă acţiune diabetologică întreprinsă în ultimele decenii de România, poate fi considerată proiectul de conectare a centrelor de diabet din cele 12 ţări riverane bazinului Mării Negre într-o reţea informatizată prin Internet. *Grupul de Lucru BlackSeaDiab* a luat fiinţă la Stockholm în septembrie 1995 când, cu sprijinul OMS (dr. Kirsten Staher Johanson, dr.

Scanned with OKEN Scanner

40.7. Revistele electronice (464)

Informaţia conţinută în cărţi poate fi incorporată în prezent în discurile compact (CD-ROM). Acesta este cel mai mare progres după tipărirea de către Gütenberg (între 1450 şi 1455) a primelor fragmente din Biblie. La scurt timp după introducerea tiparului de către Gütenberg, au for tipărite la Tîrgovişte (pe vremea lui Radu cel Mare), *"Liturghierul"* (1508), *"Octoich-ul"* (1510) şi *"Evanghelierul"* (1512), cu mult înainte ca nouă tehnică să pătrundă în marea majoritate a ţărilor europene. Un destin "geopolitic" nefavorabil însă, ne-a condamnat la izolarea aproape totală tocmai în momentul în care, după 1950, a avut loc revoluţia tehnico-ştiinţifică având ca suport tehnica informaţională. Generaţia actuală are şansa de a recupera o parte din handicapul major pe care condiţia economică moştenită ni l-a transmis.

În ciuda marii facilităţi pe care o oferă obţinerea tratatelor şi revistelor medicale pe CD-ROM-uri sau prin poşta electronică, tipăriturile clasice vor rămâne încă principala sursă de informare curentă individuală. Trebuie menţionat că pentru a obţine informaţia medicală de care ai nevoie, eşti obligat să parcurgi zeci, sute sau mii de fişiere, ceea ce necesită nu numai îndemânare, dar şi timp. Degeaba sunt aduse în memoria PC-ului tău 1000 pagini de text, dacă nu le poţi parcurge şi sintetiza.

O aplicaţie de viitor cu mare eficienţă este obţinerea prin *e-mail* a unei informaţii vitale, de la colegi care lucrează în centre specializate, într-o problemă care te interesează în mod deosebit. Cu metodele tradiţionale, timpul necesar ajungerii informaţiei la tine era de cel puţin un an şi uneori mai mult de 2 ani. Cu noul sistem acest timp se scurtează extrem de mult.

Folosirea tehnologiei informaţionale este accesibilă din acest an pentru principalele reviste diabetologice, care au şi inclus primele informaţii privind modul de obţinere a unor articole dorite.

"Diabetologia" anunţă: servicul Preview al revistelor publicate în Ed. Springer oferă pagini ale cuprinsului şi BiblioAbstracts prin Internet cu câteva săptămâni înainte ca numerele să ajungă la abonat. Ele sunt gratuite. BiblioAbstract-urile sunt disponibile la o taxă anuală mică. Detalii pot fi obţinute trimiţând un mesaj *e-mail* conţinând linia "Help" către "svjps@vax.ntp.springer.de".

În servicul ADONIS pot fi primte copii ale articolelor individuale, obţinute din discuri compacte (CD-ROM) la cerere, trimisă la adresa menţionată anterior.

Totodată aceeaşi revistă primeşte spre publicare lucrări ce vor fi trimise la adresa:

- E-mail: diabetologia@cdc.it

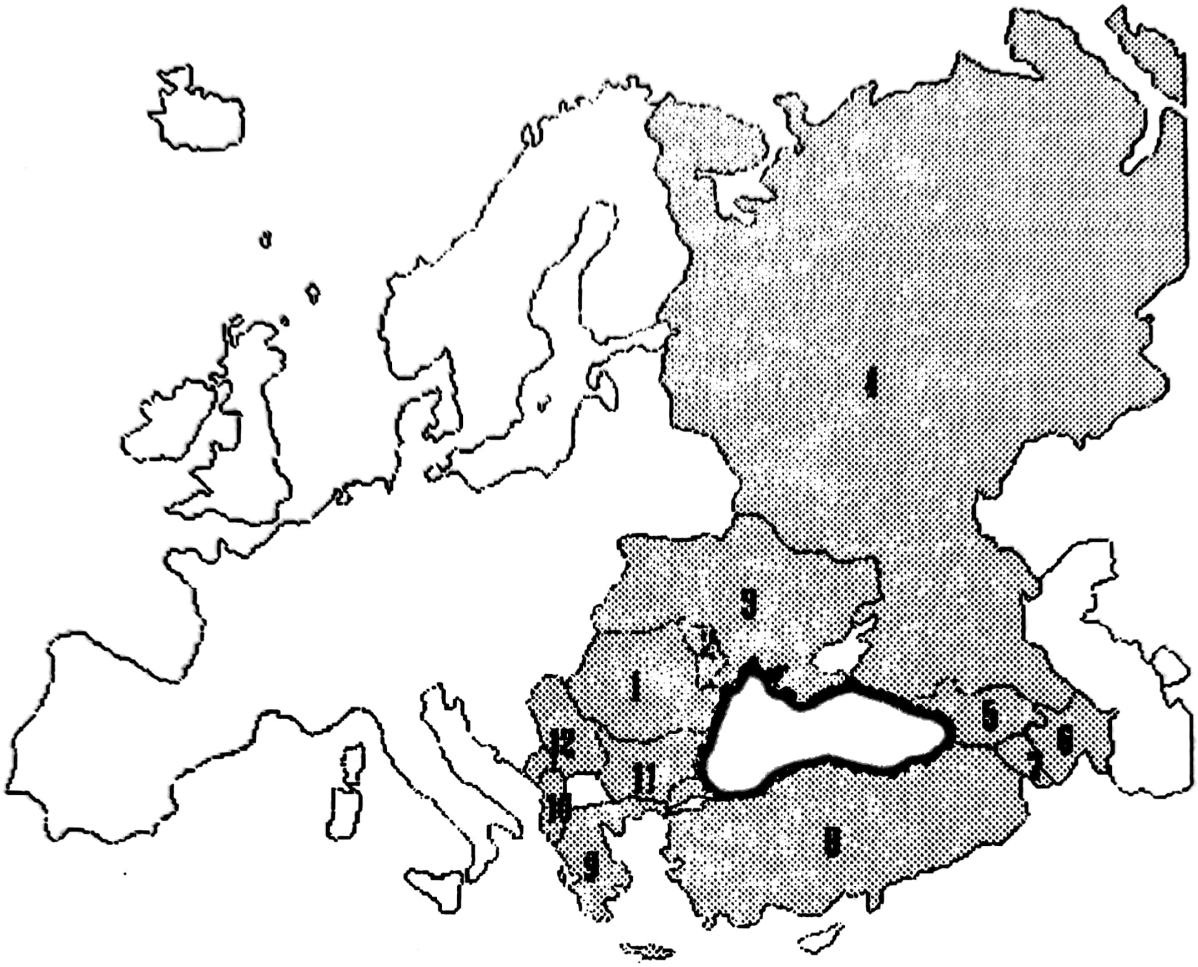
Revistele "Diabetes Care" şi "Diabetes" sunt disponibile pe Internet la adresele: www.diabetes.org/diabetescare şi respectiv www.diabetes.org/diabetes.

40.8. Reţeaua Regional Europeană BlackSeaDiab (LP: 176, 214, 222)

Cea mai amplă acţiune diabetologică întreprinsă în ultimele decenii de România, poate fi considerată proiectul de conectare a centrelor de diabet din cele 12 ţări riverane bazinului Mării Negre într-o reţea informatizată prin Internet. *Grupul de Lucru BlackSeaDiab* a luat fiinţă la Stockholm în septembrie 1995 când, cu sprijinul OMS (dr. Kirsten Staher Johanson, dr.

Scanned with OKEN Scanner

Isuf Kalo şi dr. Harald Bergrem) s-au reunit reprezentanţii celor 12 ţări redate în fig.40.2.



1 România
2 Moldova
3 Ucraina
4 Rusia
5 Georgia
6 Azerbaidjan
7 Armenia
8 Turcia
9 Grecia
10 Albania
11 Bulgaria
12 Serbia şi Muntenegru

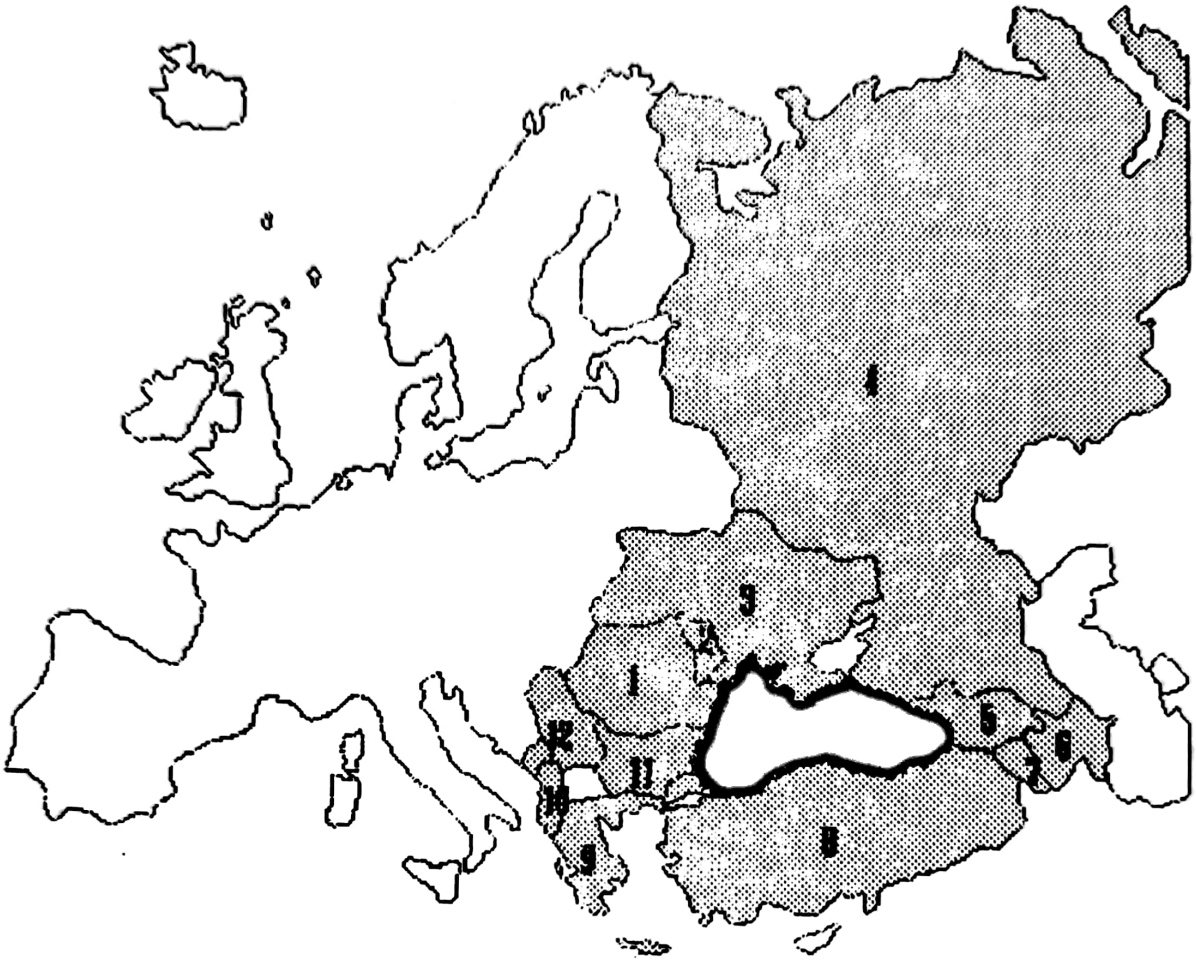
Fig. 40.2 *Structura regională a reţelei BlackSeaDiab*

Viabilitatea proiectului a fost recunoscută de către Uniunea Europeană, care la sfârşitul anului 1996 a inclus în sistemul de finanţare al proiectelor INCO-COPERNICUS propunerea pe care am lansat-o împreună cu Universitatea din Sheffield (Harris Neigel) sub numele de *"BlackSea TeleDiab"*.

Soluţia tehnică adoptată de noi a fost aceea de a acţiona în 2 faze: în prima va fi creată Magistrala Informaţională BlackSeaDiab, vehiculată pe sistemul Interent, folosind canalele de comunicaţie existente, adică un acces Internet "limitat'; în faza a doua, canalele de comunicare utilizate vor fi cele de mare viteză, cu acces Internet total din fiecare punct al reţelei.

Scanned with OKEN Scanner

Isuf Kalo şi dr. Harald Bergrem) s-au reunit reprezentanţii celor 12 ţări redate în fig.40.2.



1 România
2 Moldova
3 Ucraina
4 Rusia
5 Georgia
6 Azerbaidjan
7 Armenia
8 Turcia
9 Grecia
10 Albania
11 Bulgaria
12 Serbia şi Muntenegru

Fig. 40.2 *Structura regională a reţelei BlackSeaDiab*

Viabilitatea proiectului a fost recunoscută de către Uniunea Europeană, care la sfârşitul anului 1996 a inclus în sistemul de finanţare al proiectelor INCO-COPERNICUS propunerea pe care am lansat-o împreună cu Universitatea din Sheffield (Harris Neigel) sub numele de *"BlackSea TeleDiab"*.

Soluţia tehnică adoptată de noi a fost aceea de a acţiona în 2 faze: în prima va fi creată Magistrala Informaţională BlackSeaDiab, vehiculată pe sistemul Interent, folosind canalele de comunicaţie existente, adică un acces Internet "limitat'; în faza a doua, canalele de comunicare utilizate vor fi cele de mare viteză, cu acces Internet total din fiecare punct al reţelei.

Scanned with OKEN Scanner

În etapa a doua a proiectului se are în vedere vehicularea pe magistrala informaţională creată a unor programe concrete de cercetare sau asistenţă medicală din domeniul epidemiologiei, educaţiei, complicaţiilor cronice, tehnologiei diagnsotice, farmacologiei diabetologice, nutriţiei, factorilor de risc cardiovascular, precenţiei diabetului etc.

La aproape 2 ani de la iniţierea proiectului putem deja prezenta, de exemplu, incidenţa amputaţiilor la diabetici în ţările din zona Mării Negre, etapă indispensabilă evaluării eficienţei programului de prevenţie pe care l-am lansat, în spiritul obiectivelor Declaraţiei de St. Vincent.

De mare succes s-a bucurat prima "Tabără de Vară BlackSeaDiab" pentru copii diabetici din România, Bulgaria şi Moldova (organizator dr. Maria Moţa, Craiova).

Proiectul publicării electronice a revistei *"BlackSea Medical Journal"* ar putea constitui o altă premieră în lumea diabetologiei europene.

Având în vedere heterogenitate etnică destul de mare din regiune, studiul factorilor etiologici ai diabetului (atât genetici cât şi de mediu), ar putea contribui în mod substanţial la elucidarea cauzelor acestei afecţiunii şi introducerii unor măsuri de prevenţie adecvate. Disponibilitatea pe care personalităţi medicale din Europa, precum John Todd, Anders Green, Leslie, Guido Menzinger, David Levy şi alţii, ne-au arătat-o în sprijinirea eforturilor noastre de a realiza o revigorare a diabetologiei din sud-estul Europei ne face optimişti în ceea ce priveşte viitorul proiectului multicentric *BlackSeaDiab* .

În cele ce urmează redăm titlurile lucrărilor realizate cu un colectiv interdisciplinar de specialişti, referitoare la problematica informaticii diabetologice, care printr-o prelucrare adecvată şi o completare cu noile domenii de aplicaţii şi achiziţiile recente, pot reprezenta subiectul lucrării *"BlackSeaDiab Informational Diabetology"* la care deja există o mare adeziune printre specialiştii consultaţi:

Referinţe:

1. Ionescu-Tîrgovişte, Emilia Stanciu, Sofia Zainea, Marian Raianu, Sistem computerizat pentru diagnosticarea şi stadializarea neuropatiei diabetice, Al II-lea Congres de Inginerie Clinică şi Medicină Computerizată cu participare internaţională, Bucureşti, 24-25 august 1992.
2. Stîngaciu, G. Litarczek, C. Ionescu-Tîrgovişte, D Constantin, Sofia Zainea, Victor Pătrugan, Aneta Rîpanu, Emilia Stanciu, Mirela Pambuccian, Maria Loghin, A. Necula, Acupunctura asistată de calculator, Al XV-lea Simpozion Naţional MEDINF '92, Satu Mare, 12-14 noiembrie 1992.
3. Ionescu-Tîrgovişte, Emilia Stanciu, Sofia Zainea, Marian Raianu, Sistem computerizat pentru diagnosticarea şi stadializarea neuropatiei diabetice, Al XV-lea Simpozion Naţional MEDINF '92, Satu Mare, 12-14 noiembrie 1992.

Scanned with OKEN Scanner

4. Ionescu-Tîrgovişte, Mihaela Voitec, Emilia Stanciu, Sorin Butnaru, Marian Raianu, Sistem computerizat pentru diagnosticarea şi stadializarea neuropatiei diabetice, Jurnalul Român de Diabetologie, Vol. 2, Nr. 1-2, 1993.
5. Ionescu-Tîrgovişte, Mihaela Voitec, Emilia Stanciu, Marian Raianu, Asistare informatică pentru diagnosticare şi orientarea terapiei în neuropatia diabetică. Acta Diabetol. Romana, 19:1-16, 1993.
6. Emilia Stanciu, Marian Raianu, C. Ionescu-Tîrgovişte, Viorel Mogoş, Mircea Grigorescu, Sistem computerizat pentru diagnostic, indicaţii terapeutice şi urmărire a bolnavilor cu urgenţe metabolice, Acta Diabetol. Romana, vol 19:1-160, 1993.
7. Stîngaciu, C. Ionescu-Tîrgovişte, G. Litarczek, D. Constantin, Sofia Zainea, Victor Pătrugan, Aneta Rîpanu, Maria Loghin, Mirela Pambuccian, Emilia Stanciu, A. Necula, Acupunctura asistată de calculator, Revista Română de Acupunctură, nr. 1-2, 1993.
8. Victor Pătrugan, Ana Predonescu, C. Ionescu-Tîrgovişte, Ala Bondarciuc, Sistem computerizat pentru fitoterapie asociată cu acupunctura, Revista Română de Acupunctură, nr. 1-2, 1993.
9. Ionescu-Tîrgovişte, V. Mogoş, M. Grigorescu, E. Stanciu, A. Necula, URGEN°E - Computer Based System for the Diagnosis, Therapy and Supervision of Patients with Metabolic Emergencies, Conferinţa Naţională de Biofizică şi Informatică Medicală, Timişoara, 3-6 noiembrie 1993.
10. Ionescu-Tîrgovişte, Emilia Stanciu, Mihaela Voitec, Informatic assistance for the diagnosis and therapy of diabetic neuropathy, Conferinţa Naţională de Biofizică şi Informatică Medicală, Timişoara, 3-6 noiembrie 1993.
11. Victor Pătrugan, Ana Predonescu, Pavel Chirilă, Nicoleta Petra Macovei, Maria Chirilă, Gherghina Vlădescu, C. Ionescu-Tîrgovişte, Ala Bondarciuc, FITOTER - Sistem computerizat pentru fitoterapie, Conferinţa Naţională de Biofizică şi Informatică Medicală, Timişoara, 3-6 noiembrie 1993.
12. Ionescu-Tîrgovişte, Mihaela Voitec, Emilia Stanciu, Gheorghe Cureleţ-Bălan, Sistem de programe pentru diagnostic, indicaţii terapeutice şi urmărire a stării pacienţilor cu neuropatie diabetică, InfoMedica, anul I, Vol. II, nr. 2-3, 1994.
13. Grigorescu, C. Ionescu-Tîrgovişte, T. Mogoş, Mihaela Şotropa, Emilia Stanciu, A. Necula, S. Alecu, Asistarea informatică a diagnosticării şi tratamentului urgenţelor metabolice, Acta Diabetol. Romana, vol. 20:1-240, 1994.
14. Emilia Stanciu, Mihaela Voitec, C. Ionescu-Tîrgovişte, Asistarea informatică a diagnosticului şi tratamentului pentru neuropatia diabetică, Acta Diabetol. Romana, vol. 20:1-240, 1994.
15. Victor Pătrugan, Maria Loghin, Adina Raclariu, Emilia Stanciu, A. Necula, Ş. Stângaciu, C. Ionescu-Tîrgovişte, Lavinia Şerbu, Sistem informatic pentru orientarea diagnostică şi indicaţii terapeutice în acupunctură şi domenii conexe (COMPAC). Şcoala de vară de apiterapie, Universitatea Mării Negre, Mangalia, 24-30 iulie 1994.
16. Ionescu-Tîrgovişte, Victor Pătrugan, N. Macovei, P. Chirilă, A. Bondarciuc, G. Vlădescu, M. Chirilă, V. Dădârlat, M. Păun, Computer based system for the orientation of treatment by phytotherapy (FITOTER), Fifth Biennial Conference of the European Society for Medical Decision Making, Lille, France, 2-4 October 1994. Publicat şi în Theoretical Surgery - A Journal of Decision Making in Surgery, Anaesthesia and Intensive Care, Volume 9, Number 3, 1994.
17. Ionescu-Tîrgovişte, Emilia Stanciu, Mihaela Voitec, Gheorghe Cureleţ-Bălan, Computer-Assisted Diagnosis and Treatment of Diabetic Neuropathy, Fifth Biennial Conference of the European Society for Medical Decision Making, Lille, France, 2-4 October 1994. Publicat şi în Theoretical Surgery - A Journal of Decision Making in Surgery, Anaesthesia and Intensive Care, Volume 9, Number 3, 1994.
18. Pătrugan, Maria Loghin, Adina Raclariu, A. Necula, Emilia Stanciu, C. Ionescu-Tîrgovişte, Ş. Stângaciu, Lavinia Şerbu, COMPAC - Computer Based System for Diagnosis and Therapy in Acupuncture and Related Fields, First Congress of the European Association of Acupuncture, Chişinău, Moldova, 6-9 October 1994.
19. Ionescu-Tîrgovişte, V. Pătrugan, N. Macovei, A. Bondarciuc, P. Chirilă, V. Dădârlat, G. Vlădescu, M. Chirilă, Computer based system for the orientation of treatment by phytotherapy (FITOTER), First Congress of the European Association of Acupuncture, Chişinău, Moldova, 6-9 October 1994.

Scanned with OKEN Scanner

1977 Ullrich, Rutter şi colaboratorii - clonarea genei insulinei

1981 Kasaga, Kahn şi col. - descrierea activităţii kinazice a receptorului insulinic

1982 Firma Novo - obţinerea insulinei umane prin conversia enzimatică a insulinei de porc

1982 Firma Lilly - obţinerea insulinei umane prin bioinginerie genetică (recombinare de DNA)

1986 - Programul Naţional de Diabet este conceput de Societatea Română de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice

1989 St. Vincent (Italia) - are loc prima reuniune a OMS cu FID, care şi-a propus declanşarea unor acţiuni practice la nivel european, pentru prevenirea complicaţiilor cronice ale diabetului

1989 Anders Green - pune bazele studiului multicentric EURODIAB, vizând studiul epidemiologic şi etiopatogenetic al diabetului insulino-dependent, iar **John Fuller** pune bazele studiului multicentric EURODIAB vizând evaluarea crosecţională şi prospectivă a complicaţiilor cronice diabetice la care participă activ şi centrul din Bucureşti

1991 - studiul ROMDIAB realizează o amplă acţiune de colaborare între centrele de diabet din România

1992 - Începe organizarea la fiecare doi ani a **"Zilelor Romano-Italiene de Diabetologie"** organizate alternativ la Bucureşti şi Roma (Guido Menzinger); ele completează reuniunile bilaterale **"Zilele Romano-Franceze de Diabetologie"** începute la Craiova în 1987, cu o a doua reuniune în 1992 la Bucureşti.

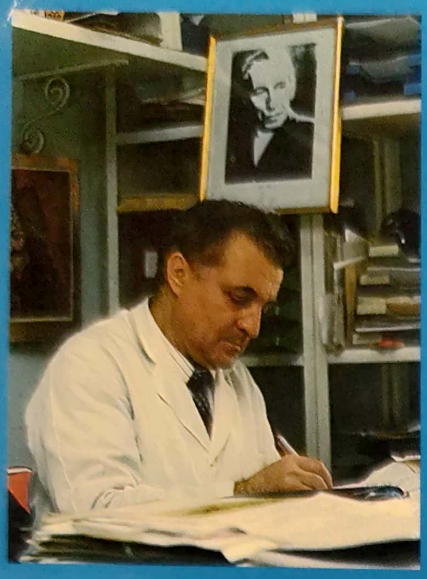
1993 - este introdus în terapeutică un nou compus antidiabetic, de natură fitoterapică (Fitodiab) care scade rezistenţa periferică la acţiunea insulinei, asemanându-se ca acţiune cu Trogliazidele

1994 J. Todd - enumeră 10 gene implicate în etiopatogenia diabetului de tip 1, numărul acestora putând fi de ordinul zecilor. Din 1995 România participă la un ambiţios program de identificare a markerilor genetici în diabetul insulino-dependent, coordonat de Unitatea de Genetică Diabetologică din Oxford

1995 - Din România, cu sprijinul OMS (dr. Kirsten Staehr Johanson şi dr. I. Kalo) este lansat **proiectul BlackSeaDiab** care vizează crearea unui sistem informatizat pentru diabetul zaharat din 12 ţări riverane bazinului Mării Negre, cu perspectiva dezvoltării unor aplicaţii practice în îngrijirea diabetului zaharat şi a unor proiecte de cercetare multicentrice

1996 - România propune o **reclasificare** a diabetului zaharat care să aibă drept criteriu esenţial, nu hiperglicemia, ci tulburările secreţiei de insulină cu toate consecinţele sale metabolice (în mod genial intuite de Paulescu în 1921).

Scanned with OKEN Scanner



Doctor în medicină, absolvent al Facultății de Medicină Generală București, 1963, obține titlul de Doctor în științe (Ph.D) în 1971 susținând teza "Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale prin acupunctură". Parcurge prin concurs scara ierarhică profesională fiind mai întâi extern (1961- 1963), medic intern (1963-1966), medic secundar de medicină internă (1967-1969), medic specialist (1969-1971) și medic primar de medicină internă din 1972. Cariera universitară o începe din 1973 ca asistent, șef de lucrări și conferențiar universitar din 1994 la Clinica de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice a Universității de Medicină și Farmacie din București.

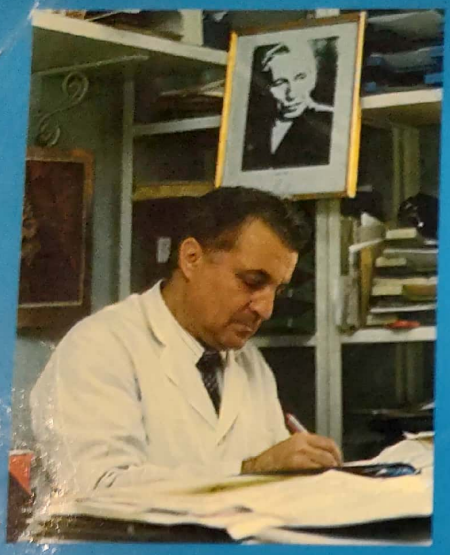
Expert OMS - Neuropatie diabetică (1985), Expert al Comunității Europene în Comisia Științifică de evaluare a Proiectelor de cercetare Est-Vest (1992), membru de onoare și membru al mai multor societăți internaționale, membru în comitetele de conducere ale unor societăți medicale naționale.

Are numerose comunicări științifice și brevete de invenție și este autorul mai multor monografii: *Hipertensiunea de origină renală* (1971), *Stările hiperosmolare* (1974), *Echilibrul acidobazic* (1978), *Hipoglicemiile* (1990), *Teoria și practica acupuncturii moderne* (1992), *"Diabetul zaharat"* în tratatul de Medicină internă editat de L. Gherasim (1996), *Insulina* - descoperirea medicală a secolului aparține românului N.C. Paulescu (1996) și *Re-Descovery of Insulin* (1996). Participant la numeroase studii multicentre internaționale Eurodiab, Diamond, Getrem etc. Inițiatorul din 1995, leader al proiectului regional eu... BlackSeaDiab, cuprinzând cele 12 țări riverane bazinului Mării Negre.

Prezenta lucrare *"Diabetologie modernă"* după cum menționează în prefață academicianul Ștefan Milcu reflectă rezultatele studiilor și cercetărilor efectuate de autor de-a lungul mai multor ani de activitate clinică, prin care dezvoltă în mod creativ conceptul profesorului N. C. Paulescu, acela că, *"diabetul cuprinde o patologie a tuturor metabolismelor intermediare"*, analizează critic cele mai recente date din domeniul diabetologie pe plan mondial și poate fi considerată ca unul dintre tratatele de bază ce nu trebuie să lipsească din biblioteca niciunui medic român.

ISBN 973-31-1056-6

Scanned with OKEN Scanner



Doctor în medicină, absolvent al Facultății de Medicină Generală București, 1963, obține titlul de Doctor în științe (Ph.D) în 1971 susținând teza "Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale prin acupunctură". Parcurge prin concurs scara ierarhică profesională fiind mai întâi extern (1961- 1963), medic intern (1963-1966), medic secundar de medicină internă (1967-1969), medic specialist (1969-1971) și medic primar de medicină internă din 1972. Cariera universitară o începe din 1973 ca asistent, șef de lucrări și conferențiar universitar din 1994 la Clinica de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice a Universității de Medicină și Farmacie din București.

Expert OMS - Neuropatie diabetică (1985), Expert al Comunității Europene în Comisia Științifică de evaluare a Proiectelor de cercetare Est-Vest (1992), membru de onoare și membru al mai multor societăți internaționale, membru în comitetele de conducere ale unor societăți medicale naționale.

Are numerose comunicări științifice și brevete de invenție și este autorul mai multor monografii: *Hipertensiunea de origină renală* (1971), *Stările hiperosmolare* (1974), *Echilibrul acidobazic* (1978), *Hipoglicemiile* (1990), *Teoria și practica acupuncturii moderne* (1992), *"Diabetul zaharat"* în tratatul de Medicină internă editat de L. Gherasim (1996), *Insulina* - descoperirea medicală a secolului aparține românului N.C. Paulescu (1996) și *Re-Descovery of Insulin* (1996). Participant la numeroase studii multicentre internaționale Eurodiab, Diamond, Euclid, Getrem etc. Inițiatorul din 1995, leader al proiectului regional european BlackSeaDiab, cuprinzând cele 12 țări riverane bazinului Mării Negre.

Prezenta lucrare *"Diabetologie modernă"* după cum menționează în prefață academicianul Ștefan Milcu reflectă rezultatele studiilor și cercetărilor efectuate de autor de-a lungul mai multor ani de activitate clinică, prin care dezvoltă în mod creativ concep[t] profesorului N. C. Paulescu, acela că, *"diabetul cuprinde o [...] a tuturor metabolismelor intermediare"*, analizează critic [...]nte date din domeniul diabetologie pe plan mondial și poate fi co[n]s[i]derată unul dintre tratatele de bază ce nu trebuie să lipsească din biblio[te]ca [...]nui medic român.

ISBN 973-31-1056-6

Scanned with OKEN Scanner